

Best Available Copy

QUINOLINE DERIVATIVE AND MEDICINES CONTAINING THE SAME

Patent number: JP5279355
Publication date: 1993-10-26
Inventor: HASEGAWA HIROSHI; others: 07
Applicant: SS PHARMACEUT CO LTD
Classification:
- international: C07D401/04; A61K31/445; A61K31/47; A61K31/55;
C07D471/04
- european:
Application number: JP19910271408 19911018
Priority number(s):

Abstract of JP5279355

PURPOSE: To provide a novel compound which has excellent action to inhibit acetylcholinesterase and is useful for treating senile dementia, Alzheimer's sclerosis or the like.

CONSTITUTION: A compound of formula I (A is $>N-(CH_2)_n-$, $>C=$, $>C=CH(CH_2)_n$; n is 0 to 7; Y is $>C=O$, $>C-OH$; R<1> is H, halogen, alkyl, alkoxy; R<2> is H, halogen, OH, alkyl; R<3> is H, halogen, alkyl, alkoxy; m is 1 to 3), for example, 9-amino-2-[4-(1-benzylpiperidyl)methyl]-2,3-dihydropyrrolo[3,4-b]quinoline-1-one. The compound of formula I is obtained by cyclization of a compound of formula II in the presence of a base such as potassium carbonate and cuprous chloride in a solvent such as THF at room temperature to refluxing temperature.

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-279355

(43) 公開日 平成5年(1993)10月26日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/04	2 1 1	8829-4C		
A 6 1 K 31/445	A A M	7252-4C		
31/47	A A W	7252-4C		
31/55		7252-4C		
C 0 7 D 471/04	1 0 2	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3(全28頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-271408

(22) 出願日 平成3年(1991)10月18日

(31) 優先権主張番号 特願平2-281093

(32) 優先日 平2(1990)10月19日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000102496

エスエス製薬株式会社

東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

(72) 発明者 長谷川 博司

千葉県佐倉市六崎1546番地39-24

(72) 発明者 磯前 和男

千葉県成田市橋賀台3-5-21-201

(72) 発明者 小番 健志

千葉県成田市加良部4丁目25番地8-103

(72) 発明者 塩入 紀明

千葉県千葉市花見川9-21-408

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外2名)

最終頁に続く

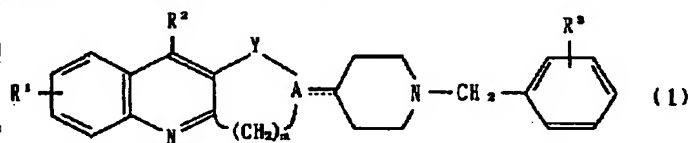
(54) 【発明の名称】 キノリン誘導体及びこれを含有する医薬

(57) 【要約】

* シンエステラーゼ阻害剤又は抗痴呆剤。

【構成】 次の一般式(1)で表わされるキノリン誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とするアセチルコリ*

【化1】



(式中、>A= は、>N-(CH₂)_n-、>C=、>C=CH(CH₂)_n- 又は
 >CH(CH₂)_n- (ここでnは0~7の整数を示す)を示し、Yは >C=O又は
 >CHOHを示す)

【効果】 この化合物(1)は、強いアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し、さらにスコポラミン誘発健

忘モデルに対して活性が認められ、老年性痴呆、アルツハイマー病等の記憶障害の治療のために有用である。

1

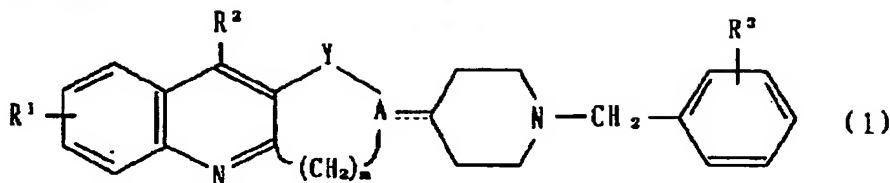
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

*【化1】

*



〔式中、 >A= は、 $\text{>N-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ 、 >C= 、 $\text{>C=CH(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ 又は
 $\text{>CH(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ (ここで n は 0~7 の整数を示す) を示し、 Y は >C=O 又は
 >CHOH を示し、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又は
アルキルチオ基を示し、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、
アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基、フェノキシ基、アルカ
ノイルオキシ基又は置換基を有していてもよいアミノ基を示し、 R^3 は水素原子、
ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を示し、 m は 1~3 の整数を示す〕

で表わされるキノリン誘導体又はその塩。

【請求項2】 請求項1記載のキノリン誘導体又はその塩を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤。

【請求項3】 請求項1記載のキノリン誘導体又はその塩を有効成分とする抗痴呆剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する新規なキノリン誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 老年性痴呆は、通常脳循環障害型とアルツハイマー型に大別される。そのうちアルツハイマー型老年性痴呆は未だその原因が未解明であるが、コリン作動性学説が提唱されて以来、コリン作動系の賦活薬によって治療をしようとする多くの試みがなされてきた。例えば、代表的なアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤であるフィソスチグミンを用いて検討した報告がある [Neurology, 8, 397 (1978)]。

【0003】 さらに、特開昭61-148154号、特開昭63-141980号、特開昭63-166881号、特開昭64-73号、特開平1-250353号、特開平2-167267号等の公報及び Journal of Medicinal Chemistry, 31, 1278 (1988); 同32, 1805 (198

9) には、アミノアクリジン誘導体がアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、アルツハイマー型老年痴呆の治療に有効であると報告されている。また、サマーズ (Summers) 等は、アルツハイマー型痴呆患者に9-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン (タクリン) とレシチンを投与することにより、その症状の改善がみられ、有効であると報告している [The New England Journal of Medicine, 315, 1241 (1986)]。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、これら従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、未だ治療効果が充分でなく、また肝障害などの副作用が発現するという問題を有していた。従って、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、副作用が少なく抗痴呆剤として有用な化合物の開発が望まれていた。

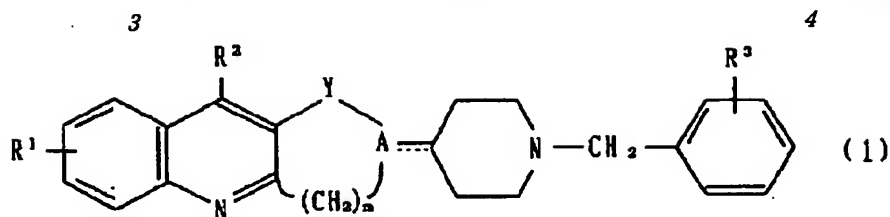
【0005】

【課題を解決するための手段】 斯かる実状において、本発明者らは数多くの化合物を合成し、その薬理作用を検討していたところ、後記一般式(1)で表わされる新規なキノリン誘導体又はその塩が優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、かつ健忘症などの痴呆の症状に対して優れた治療効果を示し、しかも安全性が高いことを見出し、本発明を完成した。

【0006】 すなわち、本発明は次の一般式(1)

【0007】

【化2】



〔式中、 >A= は、 $\text{>N-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ 、 >C= 、 $\text{>C=CH(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ 又は
 $\text{>CH(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ (ここで n は 0~7 の整数を示す) を示し、 Y は >C=O 又は
 >CHOH を示し、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基又は
アルキルチオ基を示し、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、
アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基、フェノキシ基、アルカ
ノイルオキシ基又は置換基を有していてもよいアミノ基を示し、 R^3 は水素原子、
ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を示し、 m は 1~3 の整数を示す〕

【0008】で表されるキノリン誘導体又はその塩、及びこの化合物を有効成分とするアセチルコリンエステラ

ゼ阻害剤及び抗痴呆剤に係るものである。
【0009】上記一般式 (1) において、アルキル基としては炭素数 1~8 の直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基、 n -ブチル基、 i -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、 n -ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、アルコキシ基としては炭素数 1~8 のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、 i -プロポキシ基、 n -ブトキシ基、 i -ブトキシ基、 t -ブトキシ基等が挙げられ、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子等が挙げられる。アルキルチオ基としては、炭素数 1~8 のアルキルチオ基、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、 n -プロピルチオ基、 n -ブチルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。アルカノイルオキシ基としては炭素数 2~6 のアルカノイルオキシ基、例えばアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、 n -ブチリルオキシ基、 i -ブチリルオキシ基、 n -バレリルオキシ基、 i -バレリルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等が挙げられる。置換基を有していてもよいフェニル基としてはフェニル基、 o -メチルフェニル基、 m -メチルフェニル基、 p -メチルフェニル基、 o -メトキシフェニル基、 m -メトキシフェニル基、 p -メトキシフェニル基等が挙げられる。また、アミノ基に置換し得る基としては、アルキル基、アラキル基、アラキルアミノアルキル基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル基、2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル基、3-(1-ベンジルピペ

リジン-4-イル)プロピル基、4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル基等が挙げられる。ここでアラキル基としてはベンジル基、 o -キシリル基、 m -キシリル基、 p -キシリル基、 o -アニシル基、 m -アニシル基、 p -アニシル基、 o -フルオロベンジル基、 m -フルオロベンジル基、 p -フルオロベンジル基、 o -クロロベンジル基、 m -クロロベンジル基、 p -クロロベンジル基、 o -フルオロメチルベンジル基、 m -フルオロメチルベンジル基、 p -フルオロメチルベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。アルカノイル基としては炭素数 1~6 のアルカノイル基、例えばアセチル基、プロピオニル基、 n -ブチリル基、 i -ブチリル基、 n -バレリル基、 i -バレリル基、 n -ヘキサノイル基等が挙げられる。また、アルコキシカルボニル基としては炭素数 2~6 のアルコキシカルボニル基が挙げられ、その具体例としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 n -プロポキシカルボニル基、 i -プロポキシカルボニル基、 n -ブトキシカルボニル基、 t -ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。

【0010】一般式 (1) の化合物の塩としては、医学的に許容される塩であれば特に制限されないが、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸塩及び酢酸、シュウ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、乳酸、 p -トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機酸塩が挙げられる。

【0011】本発明化合物 (1) は、例えば下記の方法 1~方法 6 のいずれかの方法によって製造することができる。

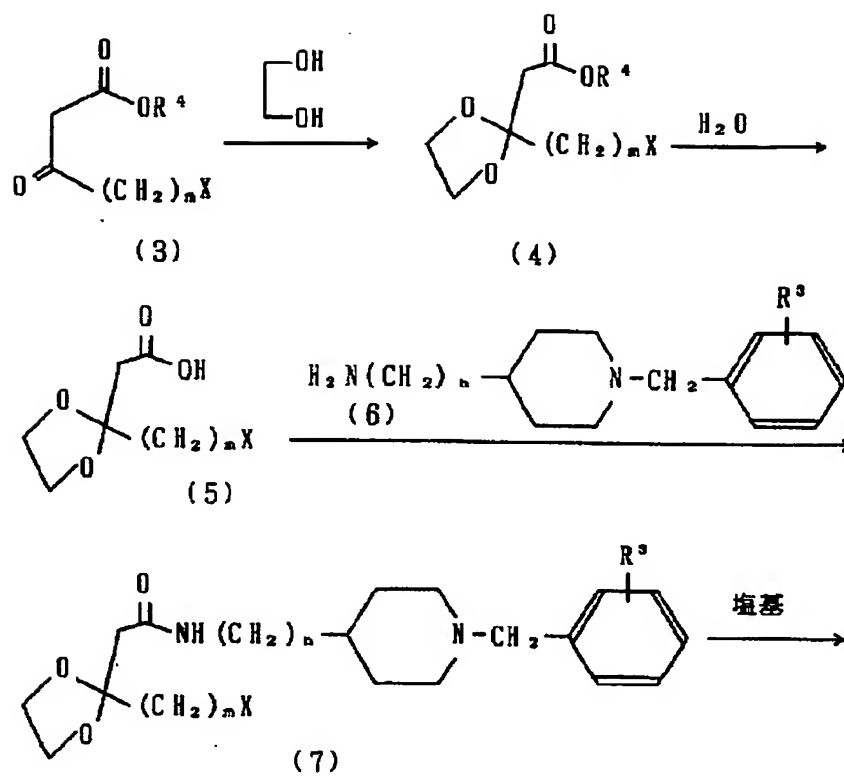
【0012】

【化 3】

5

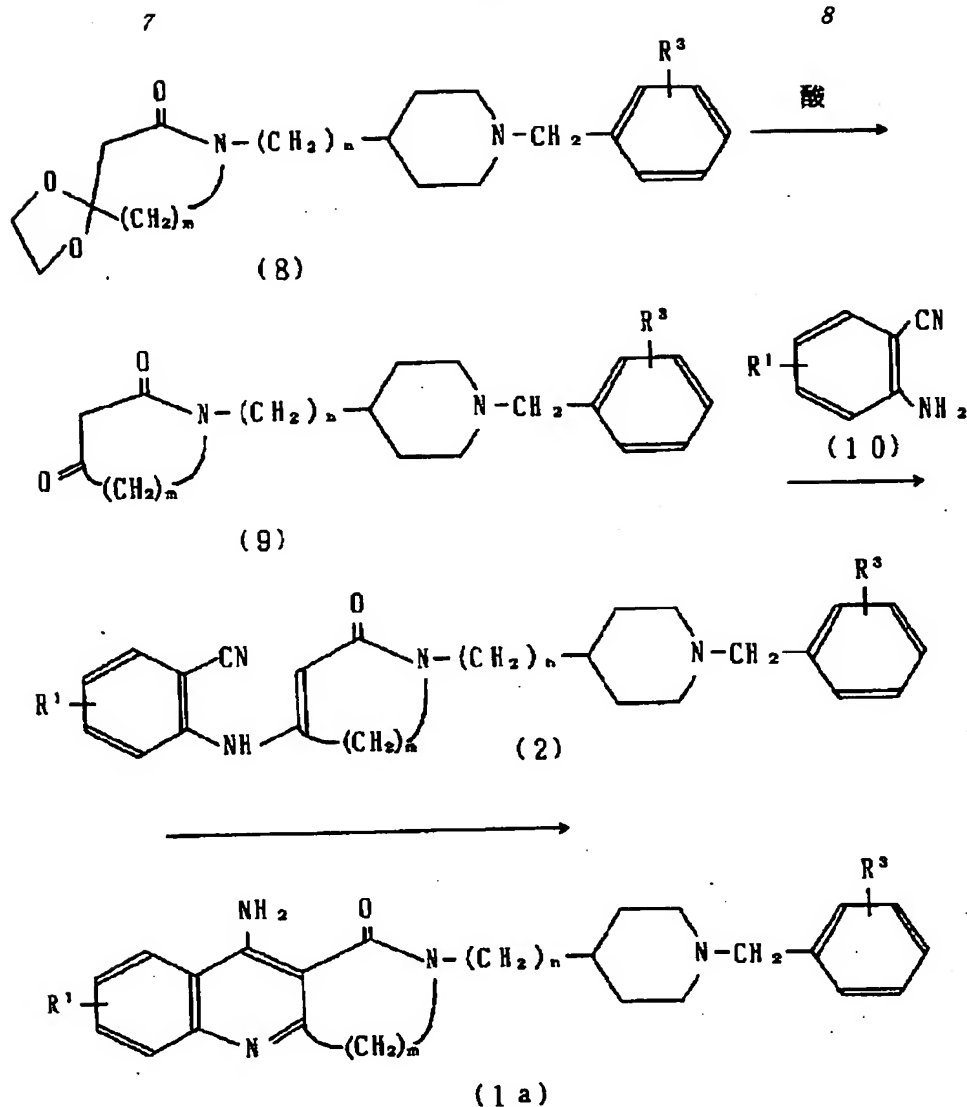
6

(方法1)



【0013】

【化4】



【0014】〔式中、Xはハロゲン原子を、 R^4 は低級アルキル基を示し、 R^1 、 R^3 、 m 及び n は前記と同じ意味を示す〕

【0015】すなわち、ハロゲン- β -ケト酸エステル(3)にエチレングリコールを反応させてハロゲン- β 、 β -エチレンジオキシアルカン酸エステル(4)となし、これを加水分解してハロゲン- β 、 β -エチレンジオキシアルカン酸(5)を得る。次いで当該化合物(5)に化合物(6)を反応させてアミド体(7)を得、これに塩基を反応させることにより環状アミド誘導体(8)となし、さらに酸を反応させて化合物(9)を得、これに o -アミノベンゾニトリル類(10)を反応させれば化合物(2)が得られる。そして得られた化合物(2)を環化させれば本発明のキノリン誘導体(1a)が得られる。

【0016】化合物(3)とエチレングリコールとの反応は、常法によりトルエン等の溶媒中、 p -トルエンスル

ホン酸等の酸の存在下に行なわれる。化合物(4)の加水分解は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、室温下に行なうのが好ましい。化合物(5)と化合物(6)の反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、塩化メチレン、クロロホルム等の不活性溶媒中に行なわれる。化合物(7)の環化反応は、アルコール等の極性溶媒中、化合物(7)にナトリウムアルコキシド等の塩基を反応させることにより行なわれる。また化合物(8)の脱エチレンジオキシ化は、水、アルコール等の溶媒中で塩酸を反応させるのが好ましい。化合物(9)と o -アミノベンゾニトリル類(10)との反応は、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、 p -トルエンスルホン酸等の縮合剤の存在下、加熱することにより行なわれる。かくして得られる化合物(2)は、これを環化せしめることにより、容易にキノリン誘導体(1a)に導くことができる。化合物(2)の環化反応は、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジ

9

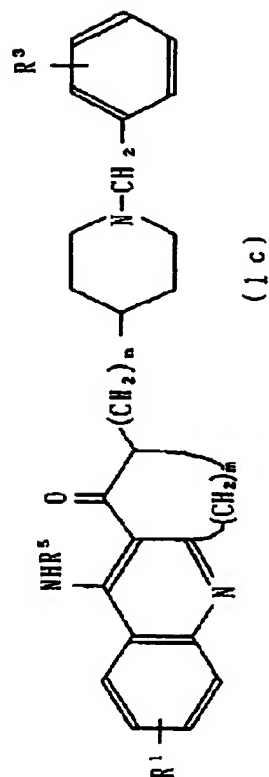
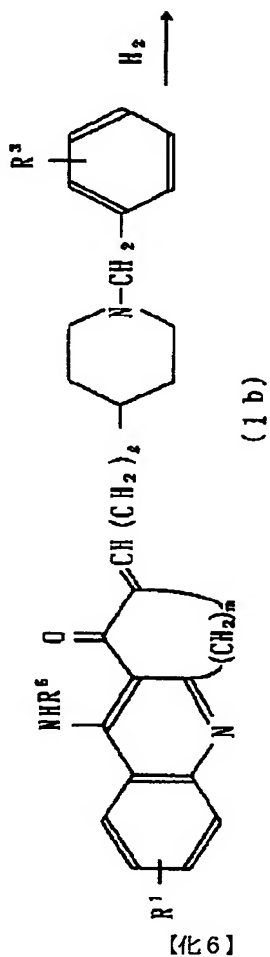
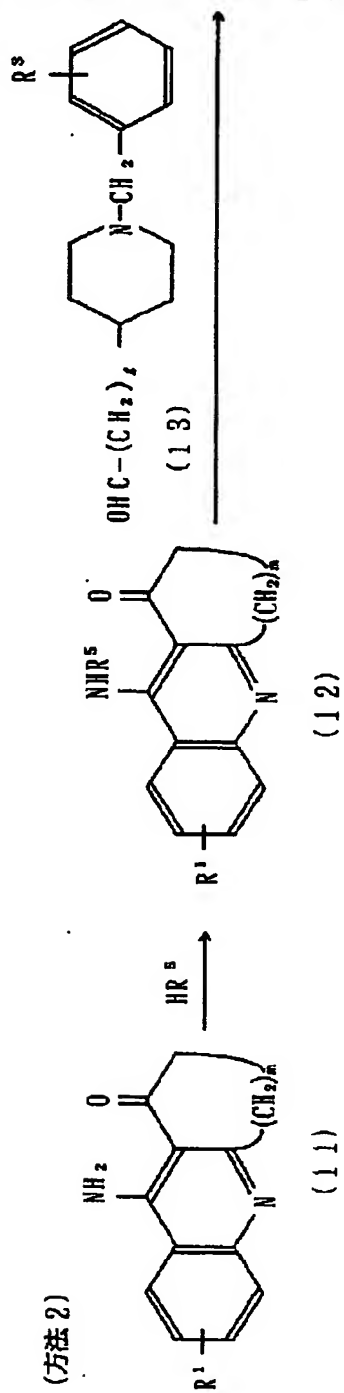
10

オキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチレングリ
コールジメチルエーテル等の溶媒中、炭酸カリウムなど
の塩基及び塩化第一銅の存在下に室温～還流温度で行な*

*われる。

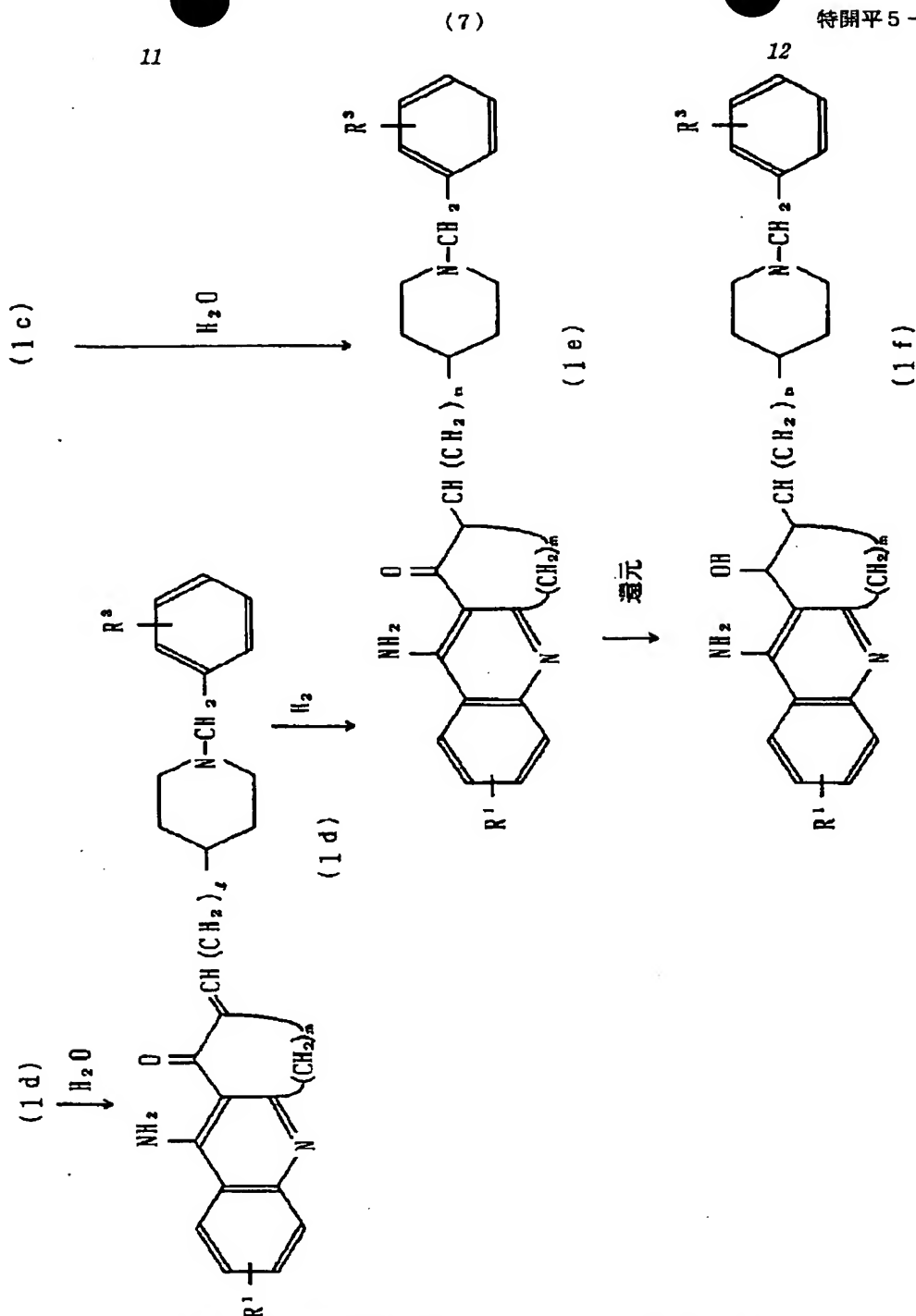
【0017】

【化5】



【0018】

【化6】



【0019】〔式中、 R^5 は前記のアミノ基に置換し得る基を示し、1は0～6の整数を示し R^1 、 R^3 、m及びnは前記と同じ意味を示す〕

【0020】すなわち、キノリン誘導体(11)にギ酸アルキルエステルの反応性誘導体等の化合物 HR^5 を反応させて化合物(12)を得、これにアルデヒド化合物(13)を反応させて化合物(1b)を得る。得られた化合物(1b)を還元すれば化合物(1c)が得られる。そして、これらの化合物(1b)又は化合物(1c)を加水分解すれば化合物(1d)又は化合物(1

e)がそれぞれ得られる。また、化合物(1d)を還元すれば化合物(1e)が得られ、化合物(1e)を還元すればヒドロキシ体(1f)が得られる。

【0021】キノリン誘導体(11)と反応させるギ酸エステルの反応性誘導体としては、ハロゲンギ酸エステル、ギ酸エステル酸無水物が挙げられる。キノリン誘導体(11)とギ酸エステルの反応性誘導体との反応は、アセトニトリル等の極性溶媒中、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基の存在下、室温～80℃で行なうのが好ましい。化合物(12)とアルデヒド化合物(13)と

13

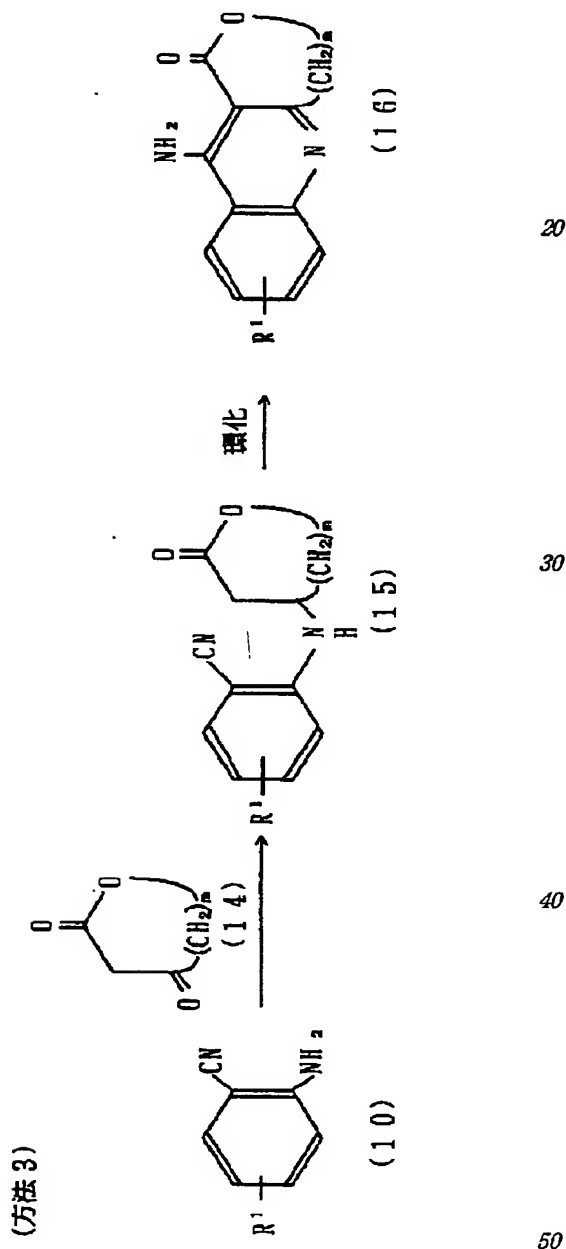
14

の反応は、リチウムジイソブリアミド等の強塩基の存在下、 -80°C ～室温で行なわれる。また、化合物(1b)又は(1d)の還元は、通常の接触還元、例えばパラジウム-炭素を触媒として水素添加すればよい。また化合物(1b)又は化合物(1c)の加水分解反応は、 R^5 がアルコキシカルボニル基の場合が好ましく、例えば塩酸等の鉱酸又はトリフルオロ酢酸等の有機酸等の存在下に行なわれる。化合物(1e)の還元はアルコール等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムを用いて行なうが、テトラヒドロフラン溶媒中水素化リチウムアルミ

【0023】
【化8】

【0022】

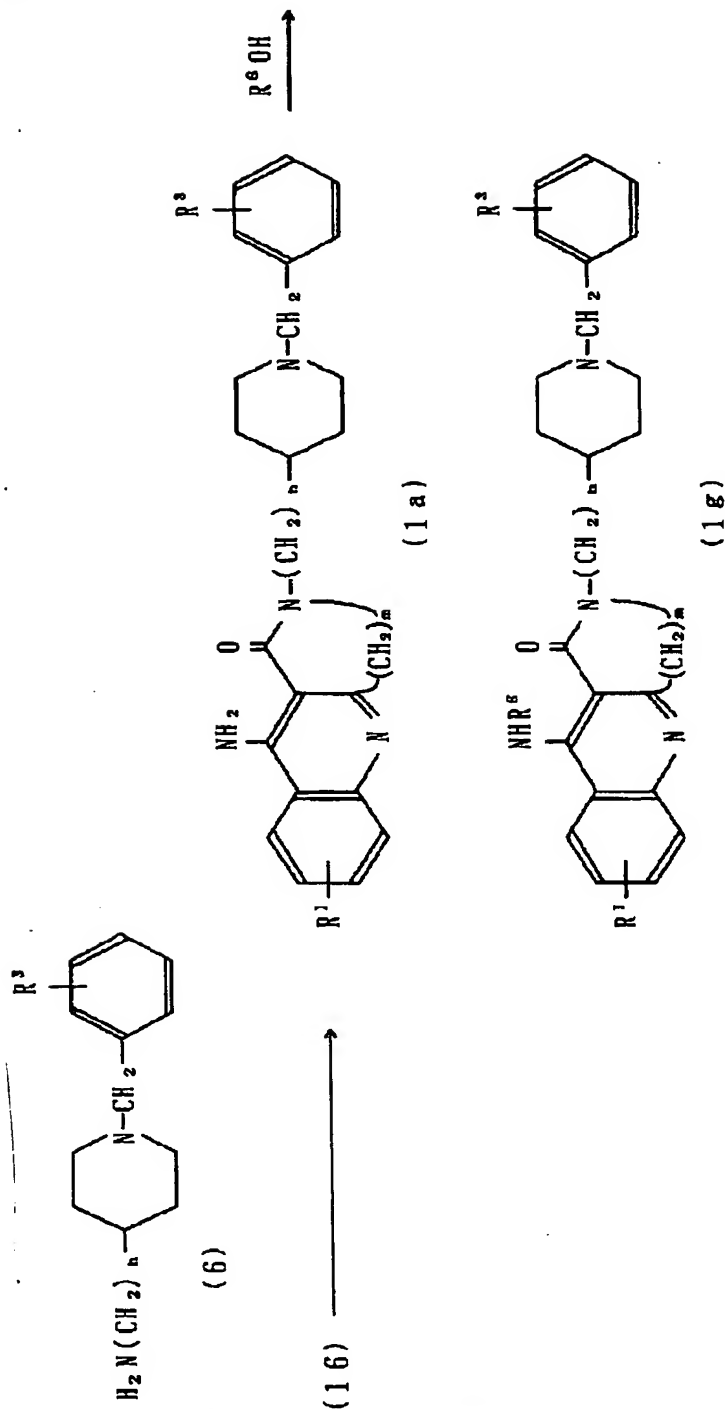
【化7】



15

(9)

16



【0024】〔式中、R⁶ はアルカノイル基を示し、R¹、R³、m及びnは前記と同じ意味を示す〕

【0025】すなわち、o-アミノベンゾニトリル類(10)に種々β-ケトラクトン(14)を反応させてエナミノ体(15)となし、これを環化させることによりアミノキノリン体(16)を得る。次いで当該化合物(16)に化合物(6)を反応させれば本発明のキノリン誘導体(1a)が得られる。さらに化合物(1a)に

脂肪酸(R⁶-OH)の反応性誘導体を反応させることにより化合物(1g)が得られる。

【0026】o-アミノベンゾニトリル類(10)と種々β-ケトラクトン(14)との反応は、アルコール溶媒中、塩酸等の酸の存在下、室温で行なうか、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、p-トルエンスルホン酸等の縮合剤の存在下、加熱することにより行なわれる。エナミノ体(15)の環化反応は、テトラヒドロフラン、

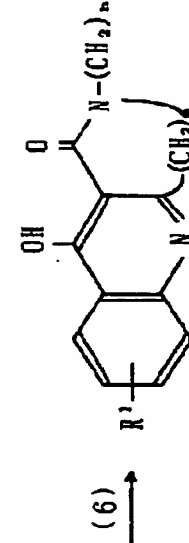
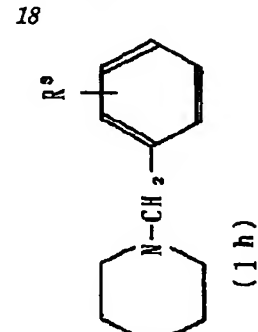
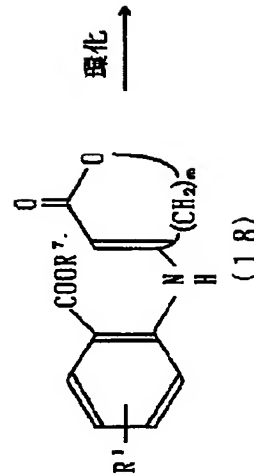
17

1, 4-ジオキサン等の溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基及び塩化第一銅の存在下に室温～還流温度で反応させるのが好ましい。アミノキノリン体(16)と化合物(6)との脱水縮合は、無溶媒中、180～220℃で加熱するか、封管中100～200℃で加熱することにより、キノリン誘導体(1a)に導くことができる。化合物(1a)と反応させる脂肪酸の反応性誘導体としては、カルボン酸無水物、カルボン酸ハライドが挙げられ、化合物(1a)と当該脂肪酸反応性誘導体との反応はピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下、室温～100℃で行なわれる。

【0027】

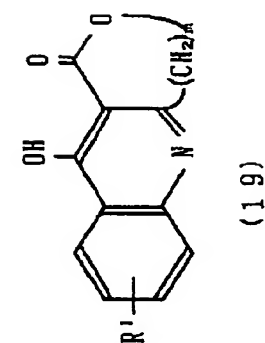
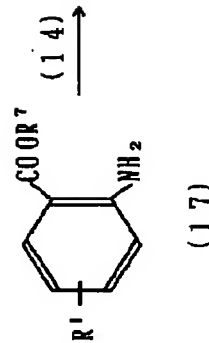
【化9】

20



30

(方法4)



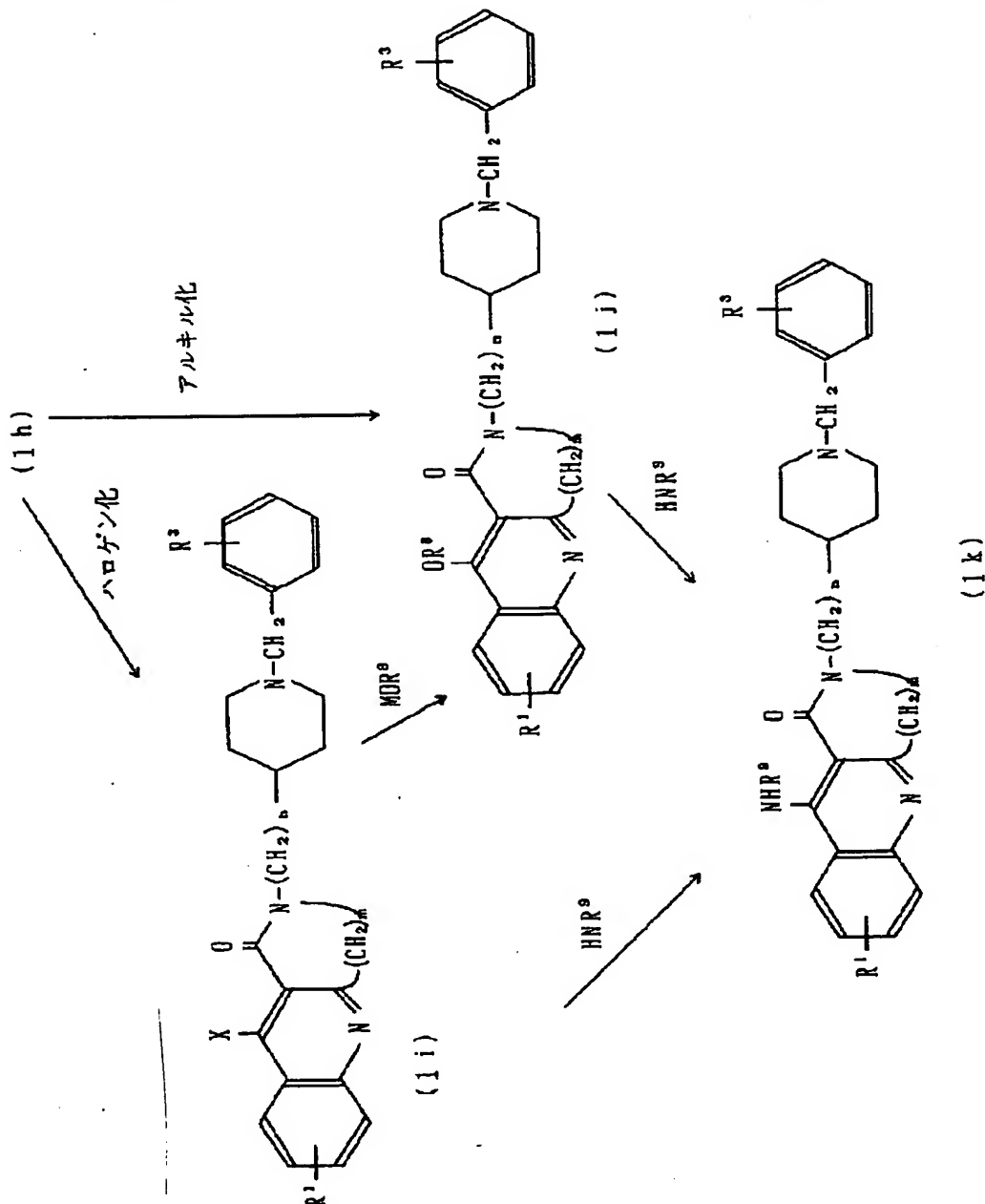
40 【0028】

【化10】

19

(11)

20



【0029】〔式中、 R^7 は水素原子、アルキル基を、 R^8 はアルキル基、フェニル基を、 R^9 はアルキル基、置換基を有することのあるベンジル基、アラルキルアミノアルキル基を、Mはアルカリ金属を、Xは塩素原子、臭素原子を示し、 R^1 、 R^3 、m及びnは前記と同じ意味を示す〕

【0030】すなわち、アントラニル酸類(17)に種々β-ケトラクトン(14)を反応させてエナミノ体(18)となし、これを環化させることによりキノリノール体(19)を得る。次いで当該化合物(19)に化合物(6)を反応させれば本発明のキノリン誘導体(1h)が得られる。さらに化合物(1h)はハロゲン化す

ることにより化合物(1i)を、アルキル化することにより化合物(1j)を得る。また化合物(1j)は化合物(1i)を種々のアルコール(MOR^8)と反応させて得ることもできる。次に化合物(1i)と化合物(1j)はそれぞれ種々のアミン類(HNR^9)と反応させることにより、たやすく化合物(1k)に導くことができる。

【0031】エナミノ体(18)の環化反応はポリリン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、種々ルイス酸などを用いて行なわれるが、ポリリン酸を用い、130~150℃で反応させるのが好ましい。キノリノール体(19)と化合物(6)との脱水縮合は、N-メチル-2-

21

ピロリドン溶媒中、180～220℃で加熱することにより、キノリン誘導体(1h)に導くことができる。化合物(1h)のアルキル化は、ジアゾアルカンを用いて行なうか、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として水素ナトリウムを用い、低級アルキルハライドと反応させることにより行なわれる。化合物(1h)のハロゲン置換反応は、オキシ塩化リン、トリフェニルホスフィンジクロリド、トリフェニルホスフィンジブロミド又は五塩化リンを用いることにより行なわれる。また化合物(1i)から化合物(1j)への

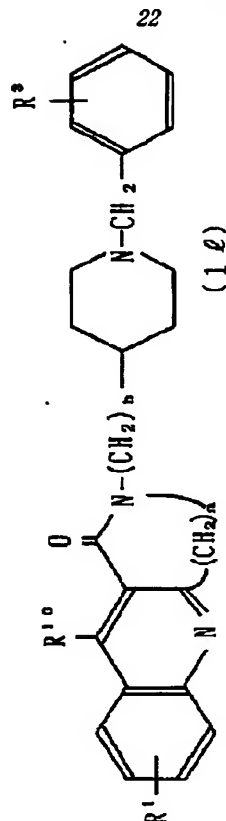
10

変換はアルコール又はジメチルホルムアミド等の溶媒中、アルコールのアルカリ金属塩と反応させることにより行なわれる。化合物(1i)と化合物(1j)はそれぞれ、アルキルアミン類又はベンジルアミン類等と室温～還流温度で反応させることにより、たやすく化合物(1k)に導くことができる。

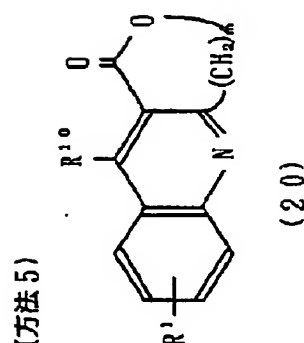
【0032】

【化11】

20



30

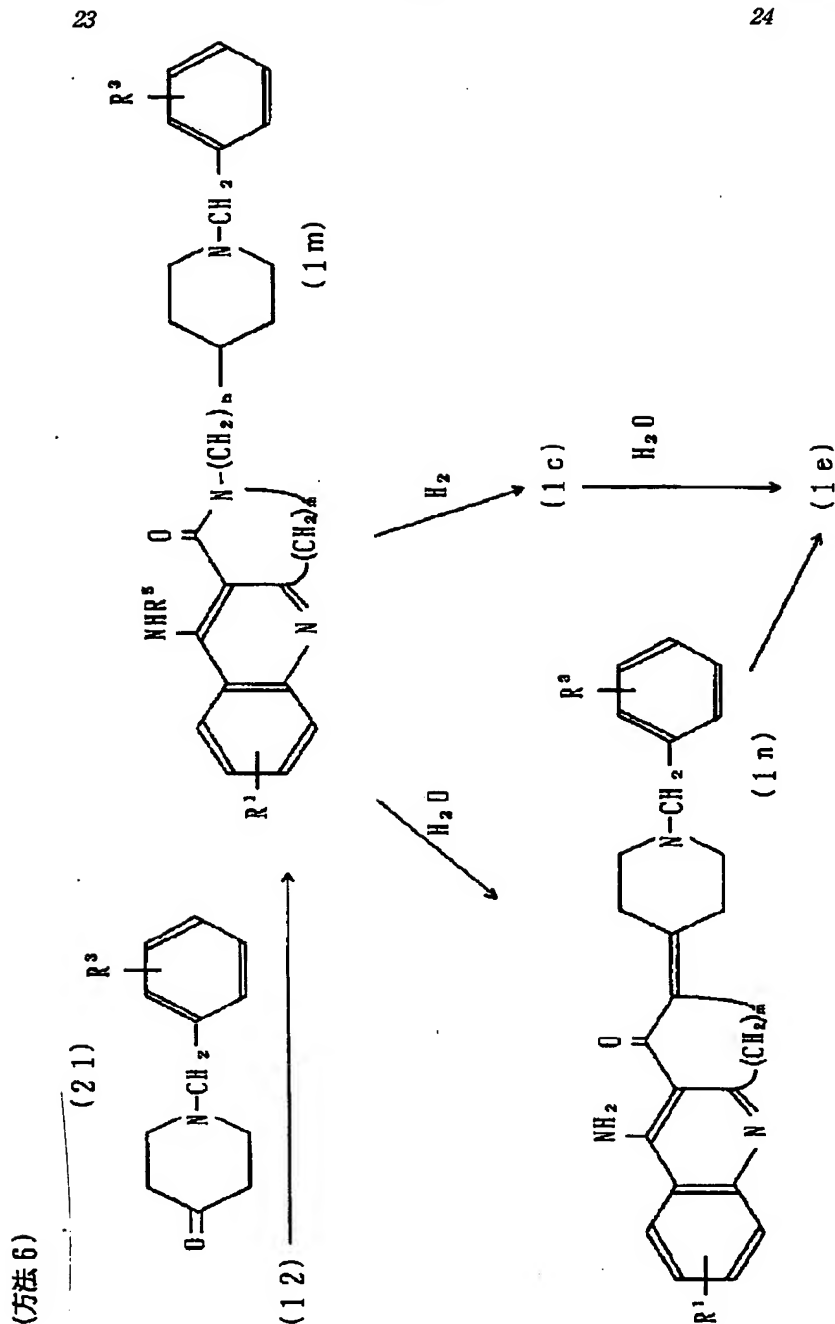


40 【0033】〔式中、R¹⁰は水素原子、アルキル基、置換基を有することのあるフェニル基を示し、R¹、R³、m及びnは前記と同じ意味を示す〕

【0034】化合物(20)から本発明のキノリン誘導体(1i)への反応は方法3の化合物(1a)の合成と同様の方法により行なうことができる。

【0035】

【化12】



【0036】〔式中、R¹、R³、R⁵及びmは前記と同じ意味を示す〕

【0037】すなわち、化合物(12)にカルボニル化合物(21)を反応させて化合物(1m)を得る。以下、方法2と同様の反応を行なうことにより、化合物(1k)、(1c)及び(1e)に導くことができる。

【0038】上記反応において、反応混合物から本発明化合物(1)を単離するには、常法、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段を利用すればよい。

【0039】

【作用】次に本発明化合物の薬理作用を示す。

【0040】(A) アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

(試験方法) バイオケミカル ファーマコロジー (Biochemical Pharmacology) 7, 88 (1961) に記載されている方法によってアセチルコリンエステラーゼに対する阻害活性を測定した。

(結果) 得られた結果を、タクリンのアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を基準とし、次式により求めた比活性として表1に示した。

【0041】

【数1】

$$\text{比活性} = \frac{\text{タクリンのIC}_{50} \text{ (モル)}}{\text{被験化合物のIC}_{50} \text{ (モル)}}$$

(ここでIC₅₀は、コントロールの50%レベルを阻害する薬剤の濃度 (モル) を示す)

【0042】

* * 【表1】

化合物番号	アセチルコリンエステラーゼ阻害活性の比活性 (タクリン=1.00とする)
2	1.94
9	5.00
41	47.62
62	9.52
タクリン	1.00

【0043】 (表中、化合物番号は実施例番号と同じ。以下同様。)

【0044】 (B) マウスのスコポラミン誘発健忘に対する作用

(試験方法) 6~7週齢のddY系雄性マウスを1群5匹用い、装置としては、Step through方式の明暗箱を使用した。まず被験化合物を経口投与し、その30分後にスコポラミン (1mg/kgを腹腔内注射し、その30分後に動物を明室に置き、暗室に入った直後にギロチンドアを閉めfoot shock (2mA, 3秒) ※

※によって学習を施した。学習の6時間後に動物を再び明室に置き、暗室に入るまでの時間 (反応潜時) を測定した。なお、反応潜時の測定は、最高300秒までとし、それ以上の場合は300秒とした。評価方法は、無処置群とコントロール群の反応潜時の差を100%として、被験化合物の改善率 (%) を算出した。

(結果) 得られた結果を表2に示す。

【0045】

【表2】

化合物番号	用 量 (mg/kg)	改 善 率 (%)
2	0.03	52.0
	0.1	70.2
9	0.03	50.0
	0.1	71.9
タクリン	0.1	0
	1.0	26.9

【0046】 (C) ラットのスコポラミン誘発健忘に対する作用

(試験方法) 8週齢の雄性Wister系ラットを1群10匹用いて実験を行なった。学習にはstep through方式の明暗箱を用いた。塩酸スコポラミン (0.5mg/kg) を腹腔内注射した15分後に被験化合物

物を経口投与し、その15分後に動物を明室に静かに置き、暗室に動物の体全体が入った直後にギロチンドアを閉めfoot shock (0.5mA, 3秒) によって学習を施した。学習の24時間後に動物を再度明室に置き、四肢が暗室に入るまでの時間 (反応潜時) を測定した。なお、反応潜時の測定は、最高600秒までとし、

それ以上の場合には600秒とした。評価方法としては、無処置群と対照群の反応潜時の差を100%として、被験化合物での改善率(%)を算出した。

* (結果) 得られた成績を表3に示す。
【0047】
* 【表3】

化合物番号	用 量 (ng/kg)	改 善 率 (%)
2	0.03	36.1
	0.1	68.9
	0.3	69.8
9	0.1	0
	0.3	50.8
41	0.1	32.3
	0.3	39.1
56	0.03	33.0
	0.1	86.1
	0.3	86.5
62	0.03	50.4
	0.1	92.0
	0.3	95.8

【0048】上記の如く、本発明化合物(1)は優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し、かつこれに基づく抗痴呆効果をも有している。また、本発明化合物は、マウスに300mg/kg経口投与しても死亡例はなく安全であった。

【0049】上記本発明化合物(1)又はその塩を抗痴呆剤として使用する場合、その投与量は患者の体重、年齢、性別、投与方法、体調、病状等により異なるが、経口投与の場合は一日2~200mg、非経口投与の場合一日0.2~20mg程度が適当である。

【0050】本発明の化合物(1)は、通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐剤、外用剤等の種々の剤形の抗痴呆剤とすることができる。固型製剤を製造するには、本発明化合物(1)に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、増量剤、被覆剤、糖衣剤などを加えた後、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、坐剤等とすることが好ましい。注射剤を調製する場合は、本発明化合物(1)を注射用蒸留水等の水性担体にあらかじめ溶解、分散、乳化等するか、又は注射用の粉末にして、用時に溶解等すればよい。注射剤の投与方法としては、静脈内投与、動脈内投与、門脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、皮下投与が挙げられる。

【0051】

【発明の効果】以上の如く本発明化合物(1)は、強いアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し、さらにス

コラミン誘発健忘モデルに対して活性が認められ、老年性痴呆、アルツハイマー病等の記憶障害の治療のために有用である。

【0052】

【実施例】次に実施例及び参考例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0053】参考例1

4-クロロ-3, 3-エチレンジオキシブタン酸エチル 15.63gをエタノール150mlに溶解し、2N水酸化カリウム水溶液75mlを滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮液に飽和食塩水を加えて氷冷し、次に希塩酸を用いてpH3に調整した。析出した結晶をろ取し、乾燥することにより、4-クロロ-3, 3-エチレンジオキシブタン酸11.97gを得た。

融点: 64~65℃

¹H-NMR δ ppm(CDCl₃): 4.09(s, 4H), 3.72(s, 2H), 2.91(s, 2H)

【0054】参考例2

(1) 4-クロロ-3, 3-エチレンジオキシブタン酸 6.50gをジクロロメタン180mlに溶解し、0℃で攪拌下、ジシクロヘキシルカルボジイミド7.38gを加えた。15分後、4-アミノメチル-1-ベンジルピペリジン7.34gを含むジクロロメタン溶液20mlを滴下した。滴下終了後、0℃で1時間攪拌し、続いて室温で15時間攪拌した。次に不溶物をろ去し、ろ液を飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール（20：1～15：1）溶出画分より、N-（4-（1-ベンジルピペリジル）メチル）-4-クロロ-3, 3-エチレンジオキシブタン酸アミド10.02gを得た。

融点：78～79℃

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 7.35(s, 5H), 6.23(br, 1H), 4.08(s, 4H), 3.61(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.15(b. t, 2H), 2.98(b. d, 2H), 2.71(s, 2H), 2.22-1.24(m, 7H)

(2) N-（4-（1-ベンジルピペリジル）メチル）-4-クロロ-3, 3-エチレンジオキシブタン酸アミド8.43gを1Mナトリウムエトキシド-エタノール溶液50mlに溶解し、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、濃縮液に水を加えてクロロホルムで抽出し、抽出液を乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルを用いた中圧分取液体クロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール（25：1）溶出画分より、1-（4-（1-ベンジルピペリジル）メチル）-3, 3-エチレンジオキシ-2-ピロリドン4.24gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 7.34(s, 5H), 3.96(s, 4H), 3.57(s, 2H), 3.47(s, 2H), 3.18(d, 2H), 2.93(b. d, 2H), 2.64(s, 2H), 2.2-1.2(m, 7H)

(3) 1-（4-（1-ベンジルピペリジル）メチル）-3, 3-エチレンジオキシ-2-ピロリドン2.60gをメタノール50mlに溶解し、6N塩酸水溶液10mlを加えて15分間加熱還流した。冷後、反応液を氷冷した1N水酸化ナトリウム水溶液100mlに注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール（50：1～20：1）溶出画分より、1-（4-（1-ベンジルピペリジル）メチル）-2, 4-ピロリジオン1.30gを得た。

融点：104～105℃

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 7.34(s, 5H), 3.84(s, 2H), 3.77(s, 2H), 3.55(s, 2H), 3.26(d, 2H), 2.92(b. d, 2H), 2.2-1.2(m, 7H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1665, 1625

【0055】参考例3

参考例2と同様の方法により、下記の化合物を得た。

(1) N-（4-（1-ベンジルピペリジル）エチル）-4-クロロ-3, 3-エチレンジオキシブタン酸アミド

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 7.33(s, 5H), 6.05(br, 1H), 4.08(b. s, 4H), 3.61(s, 2H), 3.54(s, 2H), 3.29(m, 2H), 2.92(b. d, 2H), 2.70(s, 2H), 2.1-1.1(m, 9H)

(2) 1-（4-（1-ベンジルピペリジル）エチル）-3, 3-エチレンジオキシ-2-ピロリドン

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 7.34(s, 5H), 3.97(s, 4H), 3.56(s, 2

H), 3.45(s, 2H), 3.34(t, 2H), 2.92(b. d, 2H), 2.63(s, 2H), 2.2-1.1(m, 9H)

(3) 1-（4-（1-ベンジルピペリジル）エチル）-2, 4-ピロリジオン

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 7.31(s, 5H), 3.79(s, 2H), 3.77(s, 2H), 3.50(s, 2H), 3.40(t, 2H), 2.88(b. d, 2H), 2.2-1.1(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1670, 1625

【0056】参考例4

9-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン10.6gをアセトニトリル250mlに懸濁し、ジ-*t*-ブチルジカーボネート16.4gと4-ジメチルアミノピリジン0.6gを加えて、50～55℃で5時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：酢酸エチル（50：1）溶出画分より得た結晶を石油エーテルより再結晶して、N-（1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル）*t*-ブチルカルバメート11.0gを得た。

融点：127～128℃

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 8.09(m, 2H), 7.86(m, 1H), 7.62(m, 1H), 3.36(t, 2H), 2.78(t, 2H), 2.26(m, 2H), 1.31(s, 9H)

【0057】参考例5

参考例4と同様の方法により下記の化合物を得た。

N-（2, 3-ジヒドロ-1-オキソシクロペンタ[b]キノリン-9-イル）*t*-ブチルカルバメート

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 8.24-7.42(m, 4H), 3.45(m, 2H), 2.88(m, 2H), 1.35(s, 9H)

【0058】参考例6

参考例2と同様の方法により、下記の化合物を得た。

(1) N-（4-（1-ベンジルピペリジル）プロピル）-4-クロロ-3, 3-エチレンジオキシブタン酸アミド

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 7.32(s, 5H), 6.10(br, 1H), 4.09(b. s, 4H), 3.61(s, 2H), 3.48(s, 2H), 3.22(m, 2H), 2.87(b. d, 2H), 2.70(s, 2H), 2.1-1.1(m, 11H)

(2) 1-（4-（1-ベンジルピペリジル）プロピル）-3, 3-エチレンジオキシ-2-ピロリドン

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 7.35(s, 5H), 3.99(s, 4H), 3.54(s, 2H), 3.46(s, 2H), 3.35(t, 2H), 2.91(b. d, 2H), 2.64(s, 2H), 2.2-1.1(m, 11H)

(3) 1-（4-（1-ベンジルピペリジル）プロピル）-2, 4-ピロリジオン

融点：71～73℃

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl₃): 7.34(s, 5H), 3.81(s, 2H), 3.79(s, 2H), 3.51(s, 2H), 3.35(t, 2H), 2.89(b. d, 2H), 2.2-1.1(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1675, 1625

【0059】参考例7

31

1-(4-(1-ベンジルピペリジル)メチル)-2, 4-ピロリジオン1.32gとo-アミノベンゾニトリル0.58gをベンゼン40mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物1.04gを加えて、ディーン・スターク(Dean-Stark)水分離器を取り付け、110~120℃の油浴上で9時間、攪拌下還流した。冷後、反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液80mlを注加し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧留去した。析出した結晶を酢酸エチルより再結晶してN-(1-(4-(1-ベンジルピペリジル)メチル)-2-オキソ-3-ピロリン-4-イル)-2-アミノベンゾニトリル〔(2)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $n=2$ 〕1.04gを得た。

融点: 170~171℃

1H -NMR δ ppm(CDCl₃): 7.75-7.02(m, 4H), 7.36(s, 5H), 6.95(b. s, 1H), 5.56(s, 1H), 4.14(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.32(d, 2H), 2.99(b. d, 2H), 2.3-1.2(m, 7H)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 2230, 1635, 1620

【0060】参考例8

参考例7と同様の方法により、下記の化合物を得た。

N-(1-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2-オキソ-3-ピロリン-4-イル)-2-アミノベンゾニトリル〔(2)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $n=2$ 〕

1H -NMR δ ppm(CDCl₃): 7.73-7.03(m, 4H), 7.39(s, 5H), 6.82(b. s, 1H), 5.55(s, 1H), 4.09(s, 2H), 3.72(s, 2H), 3.45(t, 2H), 3.08(b. d, 2H), 2.4-1.2(m, 9H)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 2220, 1640, 1620

【0061】参考例9

参考例7と同様の方法により、下記の化合物を得た。

N-(1-(4-(1-ベンジルピペリジル)プロピル)-2-オキソ-3-ピロリン-4-イル)-2-アミノベンゾニトリル〔(2)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $n=3$ 〕

1H -NMR δ ppm(CDCl₃): 7.72-7.04(m, 2H), 7.36(s, 5H), 6.72(b. s, 1H), 5.60(s, 1H), 4.11(s, 2H), 3.56(s, 2H), 3.43(t, 2H), 2.93(b. d, 2H), 2.2-1.1(m, 11H)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 2220, 1650, 1620

【0062】実施例1

N-(1-(4-(1-ベンジルピペリジル)メチル)-2-オキソ-3-ピロリン-4-イル)-2-アミノベンゾニトリル0.84gをテトラヒドロフラン40mlに溶解し、炭酸カリウム0.60gと塩化第一銅0.04gを加えて、攪拌下、8時間還流した。無機物を熱ろ去し、熱テトラヒドロフラン40mlで2回洗浄した。ろ液と洗液を合わせて減圧留去し、残留物を酢酸エチルより再結晶して9-アミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)メチル)-3-ジヒドロピロロ〔3, 4-b〕キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >N-(CH_2)$ 〕

32

-, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=1$) 0.58gを得た。

融点: 194~195℃

1H -NMR δ ppm(CDCl₃): 7.95(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.35(s, 5H), 6.50(br, 2H), 4.41(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.49(d, 2H), 2.99(b. d, 2H), 2.3-1.2(m, 7H)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1675, 1640

【0063】実施例2

実施例1と同様の方法により、下記の化合物を得た。

9-アミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-3-ジヒドロピロロ〔3, 4-b〕キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >N-(CH_2)$ -, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=2$ 〕

融点: 178~179℃

1H -NMR δ ppm(CDCl₃): 7.94(m, 2H), 7.73(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.32(s, 5H), 6.62(br, 2H), 4.36(s, 2H), 3.61(t, 2H), 3.52(s, 2H), 2.91(b. d, 2H), 2.1-1.2(m, 9H)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1675, 1640

【0064】実施例3

N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート3.44gを無水テトラヒドロフラン50mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、-78℃に冷却し、1.5Mリチウムジイソプロピルアミド-シクロヘキサン溶液8mlを滴下し、続いてヘキサメチルホスホラミド1.8mlを加えた。15分後、1-ベンジル-4-ピペリジンアセトアルデヒド2.38gを含む無水テトラヒドロフラン溶液15mlを滴下した。滴下終了後、-78℃で30分間、次に室温まで徐々に昇温して3時間攪拌した。反応液を氷冷した5%塩化アンモニウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(100:1~50:1)溶出画分より得た結晶をエタノールより再結晶して、N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHC(O)O-t-Bu$, $A = >C=CH(CH_2)$ -, $Y = >C=O$, $m=2$, $n=1$) 2.60gを得た。

融点: 116~117℃

1H -NMR δ ppm(CDCl₃): 11.22(s, 1H), 8.00(m, 2H), 7.78(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.35(s, 5H), 7.09(t, 1H), 3.58(s, 2H), 3.3-1.2(m, 15H), 1.53(s, 9H)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1740, 1655

【0065】実施例4

実施例3と同様の方法により、下記の化合物を得た。

N-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチレン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート

リジン-9-イル) t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHCOO-t-Bu$, $A = >C=CH(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 2$, $n = 0$ 〕

融点: 166~167℃

^1H-NMR δ ppm($CDCl_3$): 11.15(s, 1H), 7.99(m, 2H), 7.78(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.39(s, 5H), 6.93(d, 1H), 3.70(s, 2H), 3.3-1.4(m, 13H), 1.53(s, 9H)

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1735, 1655

【0066】実施例5

実施例3と同様の方法により、下記の化合物を得た。

N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-2,3-ジヒドロ-1-オキソシクロペンタ〔b〕キノリン-9-イル) t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHCOO-t-Bu$, $A = >C=CH(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 1$, $n = 1$ 〕

融点: 152~153℃

^1H-NMR δ ppm($CDCl_3$): 9.83(b.s, 1H), 8.30(b.d, 1H), 8.07(b.d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.38(b.s, 5H), 6.97(b.t, 1H), 3.80(b.s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.04(b.d, 2H), 2.4-1.4(m, 9H), 1.54(s, 9H)

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1745, 1705

【0067】実施例6

N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル) t-ブチルカルバメート 1.08g をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 0.20g を加え、室温常圧にて10時間水素添加した。パラジウム-炭素をろ去し、ろ液を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(50:1) 溶出成分より N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル) t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHCOO-t-Bu$, $A = >CH(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 2$, $n = 2$ 〕 1.02g を得た。

融点: 92~94℃

^1H-NMR δ ppm($CDCl_3$): 11.06(s, 1H), 7.98(m, 2H), 7.77(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.35(s, 5H), 3.57(s, 2H), 3.4-1.2(m, 18H), 1.52(s, 9H)

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1740, 1650

【0068】実施例7

実施例6と同様の方法により、下記の化合物を得た。

N-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル) t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHCOO-t-Bu$, $A = >CH(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 2$, n

= 1〕

^1H-NMR δ ppm($CDCl_3$): 11.01(s, 1H), 7.98(m, 2H), 7.78(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.39(b.s, 5H), 3.68(s, 2H), 3.4-1.2(m, 16H), 1.52(s, 9H)

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1735, 1645

【0069】実施例8

実施例6と同様の方法により、下記の化合物を得た。

N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)-2,3-ジヒドロ-1-オキソシクロペンタ〔b〕キノリン-9-イル) t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHCOO-t-Bu$, $A = >CH(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 2$, $n = 2$ 〕

融点: 141~143℃

^1H-NMR δ ppm($CDCl_3$): 9.63(b.s, 1H), 8.29(b.d, 1H), 8.06(b.d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.38(b.s, 5H), 3.67(s, 2H), 3.4-1.2(m, 16H), 1.55(s, 9H)

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1745, 1670

【0070】実施例9

N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル) t-ブチルカルバメート 0.50g をジオキサン 5ml に溶解し、4N-塩酸-ジオキサン溶液 15ml を加えて室温で8時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残留物にアセトンを加えて粉末とし、この粉末をろ取し、乾燥して、9-アミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >CH(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 2$, $n = 2$ 〕 0.48g を得た。

^1H-NMR δ ppm($DMSO-d_6$): 8.75(b.d, 1H), 8.14(m, 1H), 8.00(m, 1H), 7.70(m, 3H), 7.44(m, 3H), 4.22(b.s, 2H), 3.7-2.6(m, 7H), 2.4-1.2(m, 11H)

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1630

【0071】実施例10

実施例9と同様の方法により、下記の化合物を得た。

9-アミノ-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >CH(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 2$, $n = 1$ 〕

^1H-NMR δ ppm($DMSO-d_6$): 8.76(b.d, 1H), 8.15(m, 1H), 8.00(m, 1H), 7.69(m, 3H), 7.45(m, 3H), 4.21(b.s, 2H), 3.9-2.6(m, 7H), 2.4-1.4(m, 9H)

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1630

【0072】実施例11

実施例9と同様の方法により、下記の化合物を得た。

9-アミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-2,3-ジヒドロシクロペンタ

35

〔b〕キノリン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >CH(CH_2)$,
-, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=2$ 〕

融点: 218~220℃

1H -NMR δ ppm(CD_3OD): 8.56(b. d, 1H), 8.18-7.58(m, 3H), 7.53(b. s, 5H), 4.30(b. s, 2H), 3.6-2.7(m, 7H), 2.2-1.3(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1690, 1640

【0073】実施例12

実施例9と同様の方法により、下記の化合物を得た。

9-アミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >C=CH(CH_2)$,
-, $Y = >C=O$, $m=2$, $n=1$ 〕

融点: 208~210℃

1H -NMR δ ppm($DMSO-d_6$): 8.76(b. d, 1H), 8.14(m, 1H), 7.99(m, 1H), 7.69(m, 3H), 7.42(m, 3H), 6.85(b. t, 1H), 4.21(b. s, 2H), 3.6-2.6(m, 10H), 2.4-1.6(m, 5H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1630

【0074】実施例13

実施例9と同様の方法により、下記の化合物を得た。

9-アミノ-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチレン-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >C=CH(CH_2)$,
-, $Y = >C=O$, $m=2$, $n=0$ 〕

融点: 230~232℃

1H -NMR δ ppm($DMSO-d_6$): 8.77(b. d, 1H), 8.18(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.72(m, 3H), 7.46(m, 3H), 6.60(b. d, 1H), 4.27(b. s, 1H), 3.5-2.6(m, 9H), 2.4-1.6(m, 4H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1630

【0075】実施例14

実施例1と同様の方法により、下記の化合物を得た。

9-アミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジン)プロピル)-2, 3-ジヒドロピロロ[3, 4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >N-(CH_2)$,
-, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=3$ 〕 融点: 155~157℃

1H -NMR δ ppm($CDCl_3$): 7.93(m, 2H), 7.71(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.36(s, 5H), 6.59(br, 2H), 4.41(b. s, 2H), 3.59(t, 2H), 3.52(s, 2H), 2.91(b. d, 2H), 2.2-1.1(m, 11H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1675, 1640

【0076】参考例4と同様の方法により、参考例10及び11に示す化合物を得た。

参考例10

N-(8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル) t-ブチルカルバメート

融点: 108~110℃

36

1H -NMR δ ppm($CDCl_3$): 7.77(m, 2H), 7.22(m, 1H), 3.30(t, 2H), 2.76(t, 2H), 2.20(m, 2H), 1.35(s, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1755, 1710

【0077】参考例11

N-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-オキソシクロヘプタ〔b〕キノリン-11-イル) t-ブチルカルバメート

融点: 204~205℃

1H -NMR δ ppm($CDCl_3$): 8.20-7.50(m, 4H), 3.21(t, 2H), 2.72(b. t, 2H), 1.94(m, 4H), 1.34(s, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1720, 1690

【0078】参考例12

アントラニル酸メチルエステル15. 1gと β -テトロニ酸9. 0gをエタノール100mlに溶解し、濃塩酸2mlを加えて、室温で15時間撹拌した。析出した結晶をろ取し、冷エタノールで洗浄後乾燥して、N-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-2-フラニル)アントラニル酸メチル19. 2gを得た。

融点: 172~173℃

1H -NMR δ ppm($DMSO-d_6$): 9.95(b. s, 1H), 7.97(d. d, 1H), 7.59(m, 2H), 7.20(m, 1H), 5.40(s, 1H), 4.94(s, 2H), 3.86(s, 3H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1735

【0079】参考例12と同様の方法により、参考例13~19に示す化合物を得た。

参考例13

N-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-2-フラニル)-6-メチルチオアントラニル酸メチル

1H -NMR δ ppm($CDCl_3$): 9.08(b. s, 1H), 7.47(t, 1H), 7.21(d. d, 1H), 7.05(d, 1H), 5.38(s, 1H), 4.84(s, 2H), 3.97(s, 3H), 2.45(s, 3H)

【0080】参考例14

N-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-2-フラニル)-4-クロロアントラニル酸

融点: 211~212℃

1H -NMR δ ppm($DMSO-d_6$): 10.30(br, 1H), 8.00(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.22(d. d, 1H), 5.51(s, 1H), 4.95(s, 2H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1720, 1680

【0081】参考例15

N-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-2-フラニル)-5-クロロアントラニル酸

融点: 248~250℃

1H -NMR δ ppm($DMSO-d_6$): 10.16(br, 1H), 7.96(d, 1H), 7.68(d. d, 1H), 7.55(d, 1H), 5.47(s, 2H), 4.94(s, 2H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1720, 1680

【0082】参考例16

N-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-2-フラニル)-2-アミノベンゾニトリル

融点: 158~160℃

1H -NMR δ ppm($DMSO-d_6$): 9.68(br, 1H), 7.80(d. d, 1H), 7.69

(d, d, 1H), 7.60(m, 1H), 7.32(m, 1H), 5.10(s, 1H), 4.86(s, 2H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 2230, 1730

【0083】参考例17

N-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-2-フラニル)-2-アミノ-6-フルオロベンゾニトリル

融点: 234~235℃

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (DMSO- d_6): 9.86(br, 1H), 7.76(m, 1H), 7.41(d, 1H), 7.21(t, 1H), 5.26(s, 1H), 4.88(s, 2H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 2230, 1735

【0084】参考例18

N-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-2-フラニル)-2-アミノ-6-メチルチオベンゾニトリル

融点: 180~182℃

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (DMSO- d_6): 9.76(b. s, 1H), 7.66(t, 1H), 7.32(d, 1H), 7.24(d, 1H), 5.11(s, 1H), 4.87(s, 2H), 2.57(s, 3H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 2220, 1740

【0085】参考例19

N-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-2-フラニル)-2-アミノ-6-メトキシベンゾニトリル

融点: 178~180℃

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (DMSO- d_6): 9.70(br, 1H), 7.66(t, 1H), 7.12(d, 1H), 7.01(d, 1H), 5.14(s, 1H), 4.87(s, 2H), 3.92(s, 3H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 2210, 1735

【0086】参考例20

N-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-2-フラニル)アントラニル酸メチル 4.66g にポリリン酸 13.6g 加えて、130~140℃の油浴上で3時間攪拌した。冷後、反応液に水 100ml を加えて1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、水洗したのち、メタノールより再結晶して9-ヒドロキシフロ〔3, 4-b〕キノリン-1 (3H)-オン 3.50g を得た。

融点: 280℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (DMSO- d_6): 12.68(br, 1H), 8.25(d, 1H), 7.90~7.35(m, 3H), 5.23(s, 2H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1740

【0087】参考例20と同様の方法により、参考例21~23に示す化合物を得た。

参考例21

9-ヒドロキシ-8-メチルチオフロ〔3, 4-b〕キノリン-1 (3H)-オン

融点: 220℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (CD $_3$ OD): 7.87(m, 2H), 7.22(m, 1H), 5.09(s, 2H), 2.47(s, 3H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1770

【0088】参考例22

6-クロロ-9-ヒドロキシフロ〔3, 4-b〕キノリン-1 (3H)-オン 融点: 270℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (DMSO- d_6): 8.24(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.50(d, 1H), 5.27(s, 2H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1745

【0089】参考例23

7-クロロ-9-ヒドロキシフロ〔3, 4-b〕キノリン-1 (3H)-オン 融点: >300℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (DMSO- d_6): 8.15(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.66(d, 1H), 5.26(s, 2H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1750

【0090】参考例24

N-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-2-フラニル)-2-アミノベンゾニ

トリル 6.00g を 1, 4-ジオキサン 300ml に懸濁し、炭酸カリウム 8.28g と塩化第一銅 0.20g を加えて、攪拌下、10時間還流した。無機物を熱ろ去し、熱 1, 4-ジオキサン 300ml で2回洗浄した。ろ液と洗液を合わせて減圧留去し、残留物をアセトンより再結晶して9-アミノフロ〔3, 4-b〕キノリン-1 (3H)-オン 2.80g を得た。

融点: 190~192℃

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (DMSO- d_6): 8.44(d, 1H), 7.83(m, 4H), 7.48(m, 1H), 5.22(s, 2H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1720

【0091】参考例24と同様の方法により、参考例25~27に示す化合物を得た。

参考例25

9-アミノ-8-メチルチオフロ〔3, 4-b〕キノリン-1 (3H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (CDCl $_3$): 7.93(t, 1H), 7.66(d, 2H), 5.24(s, 2H), 2.56(s, 3H),

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1710

【0092】参考例26

9-アミノ-8-フルオロフロ〔3, 4-b〕キノリン-1 (3H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (CDCl $_3$): 7.68(m, 2H), 7.06(m, 1H), 7.4~6.6(br, 2H), 5.20(s, 2H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1735

【0093】参考例27 9-アミノ-8-メトキシフロ〔3, 4-b〕キノリン-1 (3H)-オン

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (CDCl $_3$): 7.59(m, 2H), 7.8~7.2(br, 2H), 6.86(d, 1H), 5.21(s, 2H), 4.05(s, 3H)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1715

【0094】実施例3と同様の方法により、実施例15~26に示す化合物を得た。

実施例15

N-(2-(3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、R 1 =R 3 =H, R 2 =-NHCOO-t-Bu, A=>C=CH(CH $_2$), -, Y=>C=O, m=2, n=2〕

融点: 120~122℃

39

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3)$: 11.24(s, 1H), 8.00(m, 2H), 7.79(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.34(s, 5H), 7.08(t, 1H), 3.52(s, 2H), 3.3~1.1(m, 17H), 1.53(s, 9H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1735, 1655

【0095】実施例16

N-(2-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOO}-t-\text{Bu}$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=3$ 〕

融点: 115~117℃

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3)$: 11.22(s, 1H), 8.00(m, 2H), 7.78(m, 1H), 7.51(m, 1H), 7.33(s, 5H), 7.09(t, 1H), 3.50(s, 2H), 3.3~1.1(m, 19H), 1.53(s, 9H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1735, 1655

【0096】実施例17

N-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOO}-t-\text{Bu}$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$ 〕

融点: 113~115℃

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3)$: 11.14(s, 1H), 7.99(m, 2H), 7.77(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.37(s, 5H), 3.61(s, 2H), 3.3~2.5(m, 12H), 1.53(s, 23H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1730, 1650

【0097】実施例18

N-(2-(6-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ヘキシリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOO}-t-\text{Bu}$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=5$ 〕

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3)$: 11.24(s, 1H), 8.00(m, 2H), 7.79(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.33(s, 5H), 7.09(t, 1H), 3.51(s, 2H), 3.3~1.1(m, 23H), 1.53(s, 9H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1655

【0098】実施例19

N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $\text{R}^1 = 8-\text{F}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOO}-t-\text{Bu}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=1$ 〕

融点: 138~140℃

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3)$: 11.20(s, 1H), 7.74(m, 2H), 7.36(s, 5H), 7.34(m, 1H), 7.09(t, 1H), 3.56(s, 2H), 3.3~1.2(m, 15H), 1.51(s, 9H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1745, 1660

40

【0099】実施例20

N-(2-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチリデン)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $\text{R}^1 = 8-\text{F}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOO}-t-\text{Bu}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=3$ 〕

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3)$: 11.22(s, 1H), 7.74(m, 2H), 7.35(s, 5H), 7.32(m, 1H), 7.08(t, 1H), 3.56(s, 2H), 3.3~1.1(m, 19H), 1.51(s, 9H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1740, 1660

【0100】実施例21

N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-オキソシクロヘプタ〔b〕キノリン-11-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOO}-t-\text{Bu}$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=3$, $n=1$ 〕

融点: 188~189℃

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3)$: 8.73(s, 1H), 8.01(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.33(s, 5H), 7.07(t, 1H), 3.53(s, 2H), 3.1~1.2(m, 17H), 1.47(s, 9H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1715, 1670

【0101】実施例22

9-メチルアミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCH}_3$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=1$ 〕

融点: 114~116℃

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3)$: 11.40(br, 1H), 8.38(d, 1H), 7.84(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.34(s, 5H), 6.94(t, 1H), 3.57(d, 3H), 3.52(s, 3H), 3.2~1.2(m, 15H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1625

【0102】実施例23

9-エチルアミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHC}_2\text{H}_5$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=1$ 〕

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3)$: 11.50(br, 1H), 8.27(d, 1H), 7.80(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.29(s, 5H), 6.91(t, 1H), 3.94(m, 2H), 3.47(s, 2H), 3.2~1.2(m, 15H), 1.45(t, 3H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1630

【0103】実施例24

9-ベンジルアミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCH}_2\text{Ph}$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n-$, $\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=1$ 〕

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3): 11.76(\text{br}, 1\text{H}), 8.20(\text{d}, 1\text{H}), 7.82(\text{m}, 1\text{H}), 7.66(\text{m}, 1\text{H}), 7.42(\text{s}, 5\text{H}), 7.3(\text{m}, 1\text{H}), 7.30(\text{s}, 5\text{H}), 5.06(\text{d}, 1\text{H}), 3.47(\text{s}, 2\text{H}), 3.2\sim 1.2(\text{m}, 15\text{H})$

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1630$

【0104】実施例25

9-メチルアミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-2,3-ジヒドロシクロペンタ[b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCH}_3$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_3)$, $-\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=1$, $n=1$ 〕

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3): 9.41(\text{br}, 1\text{H}), 8.43(\text{d}, 1\text{H}), 7.95(\text{d}, 1\text{H}), 7.72(\text{m}, 1\text{H}), 7.37(\text{m}, 1\text{H}), 7.31(\text{s}, 5\text{H}), 6.80(\text{t}, 1\text{H}), 3.61(\text{s}, 2\text{H}), 3.57(\text{d}, 3\text{H}), 3.49(\text{s}, 2\text{H}), 2.89(\text{b. d}, 2\text{H}), 2.3\sim 1.2(\text{m}, 9\text{H})$

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1675$

【0105】実施例26

N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)アセトアミド〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOCH}_3$, $\text{A} = >\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)$, $-\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=1$ 〕

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3): 11.62(\text{s}, 1\text{H}), 7.98(\text{m}, 2\text{H}), 7.79(\text{m}, 1\text{H}), 7.50(\text{m}, 1\text{H}), 7.34(\text{s}, 5\text{H}), 7.09(\text{t}, 1\text{H}), 3.59(\text{s}, 2\text{H}), 3.3\sim 1.2(\text{m}, 15\text{H})$

2.38(s, 3H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1680, 1650$

【0106】実施例6と同様の方法により、実施例27~37に示す化合物を得た。

実施例27

N-(2-(3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOO}-t-\text{Bu}$, $\text{A} = >\text{CH}(\text{CH}_2)$, $-\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=3$ 〕

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3): 11.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.98(\text{m}, 2\text{H}), 7.78(\text{m}, 1\text{H}), 7.48(\text{m}, 1\text{H}), 7.33(\text{s}, 5\text{H}), 3.52(\text{s}, 2\text{H}), 3.4\sim 1.1(\text{m}, 20\text{H}), 1.52(\text{s}, 9\text{H})$

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1740, 1650$

【0107】実施例28

N-(2-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOO}-t-\text{Bu}$, $\text{A} = >\text{CH}(\text{CH}_2)$, $-\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=4$ 〕

融点: 108~110℃

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3): 11.12(\text{s}, 1\text{H}), 7.99(\text{m}, 2\text{H}), 7.77(\text{m}, 1\text{H}), 7.48(\text{m}, 1\text{H}), 7.33(\text{s}, 5\text{H}), 3.50(\text{s}, 2\text{H}), 3.4\sim 1.1(\text{m}, 22$

H), 1.53(s, 9H)

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1740, 1650$

【0108】実施例29

N-(2-(6-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOO}-t-\text{Bu}$, $\text{A} = >\text{CH}(\text{CH}_2)$, $-\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=6$ 〕

10 $^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3): 11.12(\text{s}, 1\text{H}), 7.98(\text{m}, 2\text{H}), 7.77(\text{m}, 1\text{H}), 7.48(\text{m}, 1\text{H}), 7.34(\text{s}, 5\text{H}), 3.56(\text{s}, 2\text{H}), 3.3\sim 1.0(\text{m}, 26\text{H}), 1.52(\text{s}, 9\text{H})$

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1735, 1650$

【0109】実施例30

N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)t-ブチルカルバメート〔(1)式中、 $\text{R}^1 = 8-\text{F}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCOO}-t-\text{Bu}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{A} = >\text{CH}(\text{CH}_2)$, $-\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=2$ 〕

$^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3): 11.14(\text{s}, 1\text{H}), 7.72(\text{m}, 2\text{H}), 7.33(\text{s}, 5\text{H}), 7.3(\text{m}, 1\text{H}), 3.52(\text{s}, 2\text{H}), 3.3\sim 1.1(\text{m}, 18\text{H}), 1.50(\text{s}, 9\text{H})$

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1745, 1650$

【0110】実施例31

9-アミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル)-8-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $\text{R}^1 = 8-\text{F}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{A} = >\text{CH}(\text{CH}_2)$, $-\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=4$ 〕

30 $^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{DMSO}-d_6): 7.99(\text{m}, 2\text{H}), 7.64(\text{m}, 3\text{H}), 7.44(\text{m}, 3\text{H}), 4.21(\text{b. s}, 2\text{H}), 3.5\sim 2.6(\text{m}, 7\text{H}), 2.4\sim 1.2(\text{m}, 15\text{H})$

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1635$

【0111】実施例32

11-アミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-2,3,4,5-テトラヒドロシクロヘプタ[b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{NH}_2$, $\text{A} = >\text{CH}(\text{CH}_2)$, $-\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=3$, $n=2$ 〕

融点: 73~75℃

40 $^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3): 7.88(\text{m}, 2\text{H}), 7.71(\text{m}, 1\text{H}), 7.43(\text{m}, 1\text{H}), 7.33(\text{s}, 5\text{H}), 3.53(\text{s}, 2\text{H}), 3.4\sim 2.7(\text{m}, 5\text{H}), 2.4\sim 1.1(\text{m}, 15\text{H})$

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}: 1630$

【0112】実施例33

9-メチルアミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン-1-オン〔(1)式中、 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = -\text{NHCH}_3$, $\text{A} = >\text{CH}(\text{CH}_2)$, $-\text{Y} = >\text{C}=\text{O}$, $m=2$, $n=2$ 〕

50 $^1\text{H-NMR } \delta \text{ ppm}(\text{CDCl}_3): 11.40(\text{br}, 1\text{H}), 8.37(\text{d}, 1\text{H}), 7.85(\text{m},$

43

1H), 7.69(m, 1H), 7.35(s, 5H), 7.3(m, 1H), 3.57(s, 2H), 3.52(d, 3H), 3.2~2.5(m, 5H), 2.4~1.1(m, 13H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1620

【0113】実施例34

9-エチルアミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHCH_2CH_3$, $A = >CH(CH_2)$ 。-, $Y = >C=O$, $m=2$, $n=2$ 〕

1H -NMR δ ppm(CDCl₃): 11.52(br, 1H), 8.26(d, 1H), 7.78(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.32(s, 5H), 7.3(m, 1H), 3.93(m, 2H), 3.49(s, 2H), 3.2~2.6(m, 5H), 1.45(t, 3H), 2.3~1.2(m, 13H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1620

【0114】実施例35

9-ベンジルアミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHCH_2Ph$, $A = >CH(CH_2)$ 。-, $Y = >C=O$, $m=2$, $n=2$ 〕

1H -NMR δ ppm(CDCl₃): 11.70(br, 1H), 8.16(d, 1H), 7.80(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.39(s, 5H), 7.3(m, 1H), 7.29(s, 5H), 5.02(d, 2H), 3.47(s, 2H), 3.2~2.7(m, 5H), 2.6~1.1(m, 13H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1630

【0115】実施例36

9-メチルアミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-2, 3-ジヒドロシクロペンタ〔b〕キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHCH_3$, $A = >CH(CH_2)$ 。-, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=2$ 〕

1H -NMR δ ppm(CDCl₃): 9.25(br, 1H), 8.41(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.71(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.31(s, 5H), 3.55(d, 3H), 3.50(s, 2H), 3.5~2.6(m, 5H), 2.1~1.1(m, 11H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1670

【0116】実施例37

N-(2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソアクリジン-9-イル)アセトアミド〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHCOCH_3$, $A = >CH(CH_2)$ 。-, $Y = >C=O$, $m=2$, $n=2$ 〕

融点: 150~152℃

1H -NMR δ ppm(CDCl₃): 11.49(s, 1H), 7.95(m, 2H), 7.78(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.34(s, 1H), 3.55(s, 2H), 3.4~2.8(m, 5H), 2.38(s, 3H), 2.5~1.1(m, 13H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1680, 1650

【0117】実施例9と同様の方法により、実施例38~48に示す化合物を得た。

実施例38

9-アミノ-2-(3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 R^1

44

$= R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >CH(CH_2)$ 。-, $Y = >C=O$, $m=2$, $n=2$ 〕

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.77(b. d, 1H), 8.11(m, 1H), 8.03(m, 1H), 7.69(m, 3H), 7.46(m, 3H), 4.83(b. t, 1H), 4.23(b. s, 2H), 3.6~2.6(m, 10H), 2.4~1.2(m, 7H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1630

【0118】実施例39

9-アミノ-2-(3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)プロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >CH(CH_2)$ 。-, $Y = >C=O$, $m=2$, $n=3$ 〕

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.78(b. d, 1H), 8.16(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.70(m, 3H), 7.45(m, 3H), 4.20(b. s, 2H), 3.7~2.6(m, 7H), 2.4~1.2(m, 13H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1630

【0119】実施例40

9-アミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >C=CH(CH_2)$ 。-, $Y = >C=O$, $m=2$, $n=3$ 〕

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.79(b. d, 1H), 8.14(m, 1H), 8.03(m, 1H), 7.69(m, 3H), 7.45(m, 3H), 4.86(b. t, 1H), 4.21(b. s, 2H), 3.7~2.7(m, 10H), 2.4~1.2(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1630

【0120】実施例41

9-アミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >CH(CH_2)$ 。-, $Y = >C=O$, $m=2$, $n=4$ 〕

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.76(b. d, 1H), 8.13(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.68(m, 3H), 7.45(m, 3H), 4.21(b. s, 2H), 3.7~2.6(m, 7H), 2.4~1.2(m, 15H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1635

【0121】実施例42

9-アミノ-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >C=$, $Y = >C=O$, $m=2$ 〕

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.76(b. d, 1H), 8.10(m, 1H), 8.03(m, 1H), 7.70(m, 3H), 7.47(m, 3H), 4.30(b. s, 2H), 3.6~2.6(m, 12H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1630

【0122】実施例43

9-アミノ-2-(6-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ヘキシリデン)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH_2$, $A = >C=CH(CH_2)$ 〕

45

a. -, $Y=>C=O$, $m=2$, $n=5$]

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.77(b. d, 1H), 8.10(m, 1H), 8.03(m, 1H), 7.68(m, 3H), 7.45(m, 3H), 4.86(b. t, 1H), 4.22(b. s, 1H), 3.5~2.6(m, 10H), 2.4~1.1(m, 13H)

IR ν_{max} , cm^{-1} : 1630

【0123】実施例44

9-アミノ-2-(6-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩 [(1)式中, $R^1=R^3=H$, $R^2=NH_2$, $A=>CH(CH_2)$, -, $Y=>C=O$, $m=2$, $n=6$]

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.78(b. d, 1H), 8.15(m, 1H), 8.00(m, 1H), 7.68(m, 3H), 7.44(m, 3H), 4.19(b. s, 2H), 3.6~2.6(m, 7H), 2.4~1.0(m, 19H)

IR ν_{max} , cm^{-1} : 1630

【0124】実施例45

9-アミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩 [(1)式中, $R^1=8-F$, $R^2=NH_2$, $R^3=H$, $A=>C=CH(CH_2)$, -, $Y=>C=O$, $m=2$, $n=1$]

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.03(m, 2H), 7.66(m, 3H), 7.45(m, 3H), 4.92(m, 1H), 4.22(b. s, 2H), 3.7~2.6(m, 10H), 2.4~1.6(m, 5H)

IR ν_{max} , cm^{-1} : 1640

【0125】実施例46

9-アミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩 [(1)式中, $R^1=8-F$, $R^2=NH_2$, $R^3=H$, $A=>CH(CH_2)$, -, $Y=>C=O$, $m=2$, $n=2$]

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.01(m, 2H), 7.65(m, 3H), 7.45(m, 3H), 4.21(b. s, 2H), 3.5~2.6(m, 7H), 2.4~1.2(m, 11H)

IR ν_{max} , cm^{-1} : 1630

【0126】実施例47

9-アミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)ブチリデン)-8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン・2塩酸塩 [(1)式中, $R^1=8-F$, $R^2=NH_2$, $R^3=H$, $A=>C=CH(CH_2)$, -, $Y=>C=O$, $m=2$, $n=3$]

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.02(m, 2H), 7.64(m, 3H), 7.45(m, 3H), 4.86(m, 1H), 4.22(b. s, 1H), 3.7~2.6(m, 10H), 2.4~1.2(m, 9H)

IR ν_{max} , cm^{-1} : 1635

【0127】実施例48

11-アミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチリデン)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロシクロヘプタ[b]キノリン-1-オン・2塩酸塩

46

[(1)式中, $R^1=R^3=H$, $R^2=NH_2$, $A=>C=CH(CH_2)$, -, $Y=>C=O$, $m=3$, $n=1$]

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.76(b. d, 1H), 8.22(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.69(m, 3H), 7.46(m, 3H), 6.80(t, 1H), 4.24(m, 2H), 3.5~2.7(m, 10H), 2.4~1.4(m, 7H)

IR ν_{max} , cm^{-1} : 1630

【0128】実施例49

9-アミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オン 0.41gをメタノール10mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム0.15gを加えて室温で2時間攪拌した。反応液に水30mlを加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧留去した。残留物を酢酸エチルより再結晶して9-アミノ-2-(2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロアクリジン-1-オール [(1)式中, $R^1=R^3=H$, $R^2=NH_2$, $A=>CH(CH_2)$, -, $Y=>CHO$, $m=2$, $n=1$] 0.28gを得た。

融点: 184~186℃

1H -NMR δ ppm(CDC1₃): 7.83(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.46(m, 1H), 7.30(s, 5H), 7.3(m, 1H), 5.5(m, 1H), 4.7(m, 1H), 3.48(s, 2H), 2.9(m, 4H), 2.1~1.1(m, 14H)

【0129】実施例50

9-アミノフロ[3, 4-b]キノリン-1(3H)-オン 1.74gに4-アミノブチル-1-ベンジルピペリジン3.20gを加え、封管中、200℃で6時間加熱攪拌した。冷後、反応液を酢酸エチルより再結晶して9-アミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジン)ブチル)-2, 3-ジヒドロピロロ[3, 4-b]キノリン-1-オン [(1)式中, $R^1=R^3=H$, $R^2=NH_2$, $A=>N-(CH_2)$, -, $Y=>C=O$, $m=1$, $n=1$] 3.00gを得た。

融点: 140~142℃

1H -NMR δ ppm(CDC1₃): 7.95(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.33(s, 5H), 6.52(br, 2H), 4.39(s, 2H), 3.59(t, 2H), 3.53(s, 2H), 2.89(b. d, 2H), 2.1~1.1(m, 13H)

IR ν_{max} , cm^{-1} : 1675, 1640

【0130】実施例50と同様の方法により、実施例51~55に示す化合物を得た。

実施例51

9-アミノ-8-フルオロ-2-(4-(1-ベンジルピペリジン)エチル)-2, 3-ジヒドロピロロ[3, 4-b]キノリン-1-オン [(1)式中, $R^1=8-F$, $R^2=NH_2$, $R^3=H$, $A=>N-(CH_2)$, -, $Y=>C=O$, $m=1$, $n=2$]

融点: 134~136℃

1H -NMR δ ppm(CDC1₃): 7.70(m, 2H), 7.31(s, 5H), 7.06(m, 1H), 6.45(br, 2H), 4.33(s, 2H), 3.61(t, 2H), 3.50(s, 2H), 2.

47

89(b.d, 2H), 2.1~1.2(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1655, 1620

【0131】実施例52

9-アミノ-8-メチルチオ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = 8-\text{SCH}_3$, $R^2 = \text{NH}_2$, $R^3 = \text{H}$, $A = >\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$, $Y = >\text{C}=\text{O}$, $m=1$, $n=2$ 〕

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl_3): 8.45(br, 2H), 7.89(m, 1H), 7.58(m, 2H), 7.33(s, 5H), 4.31(s, 2H), 3.62(t, 2H), 3.52(s, 2H), 2.91(b.d, 2H), 3.52(s, 3H), 2.1~1.2(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1670, 1620

【0132】実施例53

2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$, $A = >\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$, $Y = >\text{C}=\text{O}$, $m=1$, $n=2$ 〕

融点: 163~164°C

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl_3): 8.65(s, 1H), 8.25~7.55(m, 4H), 7.35(s, 5H), 4.55(s, 2H), 3.75(t, 2H), 3.59(s, 2H), 2.98(b.d, 2H), 2.2~1.2(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1680

【0133】実施例54

9-メチル-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3$, $A = >\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$, $Y = >\text{C}=\text{O}$, $m=1$, $n=2$ 〕

融点: 113~114°C

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl_3): 8.18(m, 2H), 7.84(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.32(s, 5H), 4.46(s, 2H), 3.71(t, 2H), 3.50(s, 2H), 3.14(s, 3H), 2.89(b.d, 2H), 2.2~1.2(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1675

【0134】実施例55

9-フェニル-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ph}$, $A = >\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$, $Y = >\text{C}=\text{O}$, $m=1$, $n=2$ 〕

融点: 158~159°C

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm(CDCl_3): 8.21(b.d, 1H), 7.84(m, 2H), 7.54(m, 6H), 7.32(s, 5H), 4.55(s, 2H), 3.64(t, 2H), 3.51(s, 2H), 2.82(b.d, 2H), 2.1~1.2(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1690

【0135】実施例56

9-ヒドロキシフロ[3,4-b]キノリン-1(3H)-オン 10.1gをN-メチル-2-ピロリドン50mlに懸濁し、4-アミノエチル-1-ベンジルピペリジン12.0gを加えて、ディーン・スターク(Dean-Stark)水分離器を取り付け、200~210

48

0°Cの油浴上で6時間攪拌下還流した。冷後、濃縮された反応液にアセトン200mlを加えて、析出した結晶をろ取し、メタノール-水混液より再結晶して9-ヒドロキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OH}$, $A = >\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$, $Y = >\text{C}=\text{O}$, $m=1$, $n=2$ 〕12.5gを得た。

融点: 259~261°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm($\text{DMSO}-d_6$): 12.30(br, 1H), 8.22(b.d, 1H), 7.62(m, 2H), 7.37(m, 1H), 7.29(s, 5H), 4.39(s, 2H), 3.47(s, 2H), 3.42(t, 2H), 2.80(b.d, 2H), 2.1~1.2(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1675

【0136】実施例56と同様の方法により実施例57~61に示す化合物を得た。

実施例57

6-クロロ-9-ヒドロキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = 6-\text{Cl}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{H}$, $A = >\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$, $Y = >\text{C}=\text{O}$, $m=1$, $n=2$ 〕

融点: 250°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm($\text{DMSO}-d_6$): 8.20(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.30(s, 2H), 4.39(s, 2H), 3.47(s, 2H), 3.41(t, 2H), 2.79(b.d, 2H), 2.2~1.2(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1690

【0137】実施例58

7-クロロ-9-ヒドロキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = 7-\text{Cl}$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{H}$, $A = >\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$, $Y = >\text{C}=\text{O}$, $m=1$, $n=2$ 〕

融点: 245°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm($\text{DMSO}-d_6$): 8.13(d, 1H), 7.65(m, 2H), 7.29(s, 5H), 4.38(s, 2H), 3.46(s, 2H), 3.42(t, 2H), 2.80(b.d, 2H), 2.1~1.2(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1690

【0138】実施例59

9-ヒドロキシ-8-メチルチオ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = 8-\text{SCH}_3$, $R^2 = \text{OH}$, $R^3 = \text{H}$, $A = >\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$, $Y = >\text{C}=\text{O}$, $m=1$, $n=2$ 〕

融点: 215°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm($\text{DMSO}-d_6$): 7.53(m, 1H), 7.27(s, 5H), 7.1(m, 2H), 4.31(s, 2H), 3.44(s, 2H), 3.39(t, 2H), 2.78(b.d, 2H), 2.31(s, 3H), 2.1~1.1(m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1660

【0139】実施例60

9-ヒドロキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジ

49

ル) メチル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン [(1) 式中, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OH$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=1$]

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.22(b. d, 1H), 7.63(m, 2H), 7.39(m, 1H), 7.31(s, 5H), 4.42(s, 2H), 3.49(s, 2H), 3.28(d, 2H), 2.81(b. d, 2H), 2.1~1.1(m, 7H)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1680

【0140】実施例61

9-ヒドロキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル) プロピル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン [(1) 式中, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OH$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=3$]

1H -NMR δ ppm(DMSO- d_6): 8.24(b. d, 1H), 7.63(m, 2H), 7.40(m, 1H), 7.28(s, 5H), 4.36(s, 2H), 3.47(s, 2H), 3.36(t, 2H), 2.82(b. d, 2H), 2.2~1.1(m, 11H)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1675

【0141】実施例62

9-ヒドロキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル) エチル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン 6.80gをメタノール300mlに懸濁し、室温撹拌下、ジアゾメタン-エーテル溶液を窒素ガスの発生がやむまで滴下した。反応液を減圧乾固し、残留物をアセトニトリルより再結晶して9-メトキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル) エチル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン [(1) 式中, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OCH_3$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=2$] 5.30gを得た。

融点: 98~99℃

1H -NMR δ ppm($CDCl_3$): 8.42(b. d, 1H), 8.04(b. d, 1H), 7.82(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.32(s, 5H), 4.66(s, 3H), 4.47(s, 2H), 3.68(t, 2H), 3.52(s, 2H), 2.92(b. d, 2H), 2.1~1.2(m, 9H)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1680

【0142】実施例62と同様の方法により、実施例63~67に示す化合物を得た。

実施例63

6-クロロ-9-メトキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル) エチル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン [(1) 式中, $R^1 = 6-Cl$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = H$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=2$]

融点: 95~96℃

1H -NMR δ ppm($CDCl_3$): 8.31(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.48(d. d, 1H), 7.32(s, 5H), 4.65(s, 3H), 4.45(s, 2H), 3.65(t, 2H), 3.51(s, 2H), 2.90(b. d, 2H), 2.1~1.2(m, 9H)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1680

【0143】実施例64

50

7-クロロ-9-メトキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル) エチル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン [(1) 式中, $R^1 = 7-Cl$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = H$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=2$]

融点: 127~129℃

1H -NMR δ ppm($CDCl_3$): 8.38(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.71(d. d, 1H), 7.32(s, 5H), 4.66(s, 3H), 4.46(s, 2H), 3.67(t, 2H), 3.50(s, 2H), 2.89(b. d, 2H), 2.1~1.2(m, 9H)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1675

【0144】実施例65

9-メトキシ-8-メチルチオ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル) エチル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン [(1) 式中, $R^1 = 8-SCCH_3$, $R^2 = OCH_3$, $R^3 = H$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=2$]

融点: 170~171℃

1H -NMR δ ppm($CDCl_3$): 7.70(m, 2H), 7.31(s, 5H), 7.25(m, 1H), 4.51(s, 3H), 4.44(s, 2H), 3.66(t, 2H), 3.49(s, 2H), 2.87(b. d, 2H), 2.49(s, 3H), 2.1~1.2(m, 9H)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1680

【0145】実施例66

9-メトキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル) メチル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン [(1) 式中, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OCH_3$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=1$]

融点: 133~135℃

1H -NMR δ ppm($CDCl_3$): 8.41(b. d, 1H), 8.03(b. d, 1H), 7.80(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.31(s, 5H), 4.65(s, 3H), 4.50(s, 2H), 3.52(d, 2H), 3.49(s, 2H), 2.88(b. d, 2H), 2.1~1.2(m, 7H)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1675

【0146】実施例67

9-メトキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル) プロピル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン [(1) 式中, $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OCH_3$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m=1$, $n=3$]

1H -NMR δ ppm($CDCl_3$): 8.42(b. d, 1H), 8.03(b. d, 1H), 7.82(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.32(s, 5H), 4.66(s, 3H), 4.48(s, 2H), 3.61(t, 2H), 3.49(s, 2H), 2.87(b. d, 2H), 2.1~1.1(m, 11H)

IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1685

【0147】実施例68

9-メトキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル) エチル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン 0.21gにn-ブチルアミン10mlを加えて、3時間撹拌下還流した。反応液を減圧乾固し、残留物をアセトンより再結晶して9-n-ブチルア

51

ミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NH-n-Bu$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 1$, $n = 2$ 〕0.21gを得た。

融点: 145~146℃


^1H-NMR δ ppm($CDCl_3$): 8.34(b.d, 1H), 8.07(br, 1H), 7.95(b.d, 1H), 7.70(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.32(s, 5H), 4.33(s, 2H), 3.87(m, 2H), 3.61(t, 2H), 3.50(s, 2H), 2.90(b.d, 2H), 2.2~1.2(m, 13H), 0.99(t, 3H),

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1640

【0148】実施例68と同様の方法により、実施例69及び70に示す化合物を得た。

実施例69

9-メチルアミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]*

〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NH(CH_2)_2$  $N-CH_2Ph$,

$A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 1$, $n = 2$ 〕

【0151】 ^1H-NMR δ ppm($CDCl_3$): 8.30(b.d, 1H), 8.00(b.r, 1H), 7.94(b.d, 1H), 7.68(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.30(s, 10H), 4.31(s, 2H), 3.86(m, 2H), 3.59(t, 2H), 3.49(s, 4H), 2.89(b.d, 4H), 2.4~1.2(m, 18H)

【0152】実施例71

9-アミノ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン 0.30gをピリジン5mlに溶解し、無水酢酸3mlを加え、3時間攪拌下還流した。冷後、氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層にアンモニア水30mlを加えて、室温で15時間攪拌した後、酢酸エチル層を分取し、乾燥後減圧乾固した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(10:1)溶出画分より得た結晶をイソプロピルエーテルより再結晶して、N-(2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロ-1-オキソピロロ[3,4-b]キノリン-9-イル)アセトアミド〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = -NHCOCH_3$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 1$, $n = 2$ 〕0.19gを得た。

融点: 109~111℃

^1H-NMR δ ppm($CDCl_3$): 9.70(b.s, 1H), 8.09(m, 2H), 7.84(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.37(s, 5H), 4.49(s, 2H), 3.70(t, 2H), 3.67(s, 2H), 3.05(b.d, 2H), 2.39(s, 3H), 2.3~1.2(m, 9H)

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1690, 1630

【0153】実施例72

9-ヒドロキシ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]

52

*キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = NHCH_3$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 1$, $n = 2$ 〕

融点: 141~142℃

^1H-NMR δ ppm($CDCl_3$): 8.40(b.d, 1H), 8.14(br, 1H), 7.93(b.d, 1H), 7.67(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.29(s, 5H), 4.28(s, 2H), 3.57(t, 2H), 3.52(s, 2H), 3.47(d, 3H), 2.90(b.d, 2H), 2.1~1.2(m, 9H)

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1650

10 【0149】実施例70

9-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチルアミノ)-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン

【0150】

【化13】

キノリン-1-オン 0.80gをジクロロメタン40mlに懸濁し、N,N-ジエチルアニリン0.30gとオキシ塩化リン10mlを加えて、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧乾固し、残渣をクロロホルム-水で分配し、クロロホルム層を乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(30:1)溶出画分より得た結晶をイソプロピルエーテル-アセトン混液より再結晶して9-クロロ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン〔(1)式中、 $R^1, R^3 = H$, $R^2 = Cl$, $A = >N-(CH_2)_n$, $Y = >C=O$, $m = 1$, $n = 2$ 〕0.70gを得た。

融点: 63~65℃

^1H-NMR δ ppm($CDCl_3$): 8.05(b.d, 1H), 8.17(b.d, 1H), 7.91(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.32(s, 5H), 4.50(s, 2H), 3.74(t, 2H), 3.50(s, 2H), 2.90(b.d, 2H), 2.2~1.2(m, 9H)

$IR \nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1690

【0154】実施例73

9-クロロ-2-(4-(1-ベンジルピペリジル)エチル)-2,3-ジヒドロピロロ[3,4-b]キノリン-1-オン 0.50gをエタノール5mlに溶解し、1Mナトリウムエチラート-エタノール溶液5mlを加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水40mlに注加し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(30:1)溶出画分より得た結晶をイソプロピルエーテルより再結晶して9-エトキシ-2-(4-

53

(1-ベンジルピペリジル) エチル) - 2, 3-ジヒドロピロロ [3, 4-b] キノリン-1-オン [(1) 式中、 $R^1, R^3 = H$, $R^2 = OCH_2CH_3$, $A = >N - (CH_2)_m -$, $Y = >C=O$, $m = 1$, $n = 2$) 0.33gを得た。

融点: 173~119℃

54

1H -NMR δ ppm ($CDCl_3$): 8.44 (b. d, 1H), 8.03 (b. d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.32 (s, 5H), 5.07 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.88 (b. d, 2H), 1.51 (t, 3H), 2.2~1.2 (m, 9H)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1680

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 471/04	1 1 6	8829-4C		
	1 2 1	8829-4C		
// C 1 2 N 9/99				
(72) 発明者 関根 久美子	(72) 発明者 佐藤 進			
千葉県成田市南平台1143 エスエス製薬成華寮	千葉県印旛郡酒々井町東酒々井6-6-9-503			
(72) 発明者 泰道 直方	(72) 発明者 倉石 忠幸			
千葉県船橋市飯山満町2-517-1	千葉県千葉市柏井町1656-3 八千代台パークハイツB-2-104			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)